

(19)



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11)

EP 0 502 314 B1

(12)

EUROPÄISCHE PATENTSCHRIFT

(45) Veröffentlichungstag und Bekanntmachung des
Hinweises auf die Patenterteilung:
20.05.1998 Patentblatt 1998/21

(21) Anmeldenummer: **92101579.8**

(22) Anmeldetag: **31.01.1992**

(51) Int Cl.⁶: **C07D 235/08**, A61K 31/415,
C07D 401/04, C07D 403/04,
C07D 403/10, C07D 401/14,
C07D 403/14, C07D 471/04,
C07D 487/04, C07D 513/04

(54) **Benzimidazole, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu ihrer Herstellung**

Benzimidazol derivatives, medicaments containing them and process for their preparation

Benzimidazoles, médicaments les contenant et procédé pour leur préparation

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL PT SE

(30) Priorität: **06.02.1991 DE 4103492**
25.05.1991 DE 4117121
16.11.1991 DE 4137812

(43) Veröffentlichungstag der Anmeldung:
09.09.1992 Patentblatt 1992/37

(73) Patentinhaber: **Dr. Karl Thomae GmbH**
D-88397 Biberach (DE)

(72) Erfinder:
• **Hauel, Norbert, Dr. Dipl.-Chem.**
W-7951 Eberhardzell (DE)
• **Narr, Berthold, Dr. Dipl.-Chem.**
W-7950 Biberach 1 (DE)
• **Ries, Uwe, Dr. Dipl.-Chem.**
W-7950 Biberach 1 (DE)
• **van Meel, Jacques, Dr.**
W-7951 Mittelbiberach (DE)

• **Wienen, Wolfgang, Dr. Dipl.-Biol.**
W-7951 Äpfingen (DE)
• **Entzeroth, Michael, Dr. Dipl.-Chem.**
W-7951 Warthausen (DE)

(74) Vertreter: **Laudien, Dieter, Dr.**
c/o Boehringer Ingelheim GmbH
55216 Ingelheim (DE)

(56) Entgegenhaltungen:
EP-A- 392 317 EP-A- 399 731
EP-A- 399 732 EP-A- 400 835
EP-A- 400 974 EP-A- 420 237
EP-A- 459 136 EP-A- 468 470
US-A- 4 880 804

Bemerkungen:

Die Akte enthält technische Angaben, die nach dem Eingang der Anmeldung eingereicht wurden und die nicht in dieser Patentschrift enthalten sind.

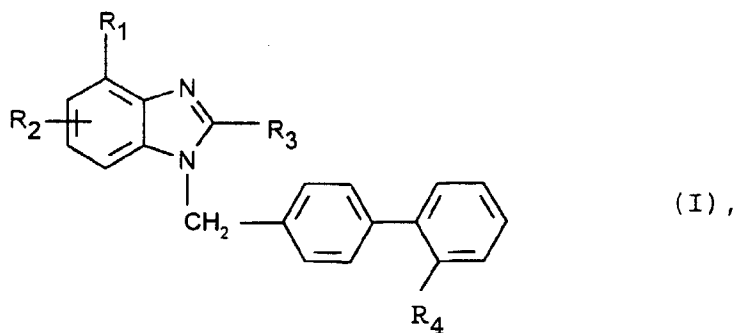
EP 0 502 314 B1

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist. (Art. 99(1) Europäisches Patentübereinkommen).

Beschreibung

In den Europäischen Offenlegungsschriften 0,468,470, 0,459,136 und 0,420,237, welche nur teilweise eine Vor-
veröffentlichung darstellen, sowie in der EP-A-0,400,835, EP-A-0,399,732 und US-A-4,880,804 werden bereits Ben-
zimidazole, welche Angiotensin-II-Antagonisten darstellen, beschrieben.

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Benzimidazole der allgemeinen Formel



wobei sich diese von den in den vorstehend erwähnten Offenlegungsschriften beschriebenen Benzimidazolen immer
durch den Rest R_2 unterscheiden sowie die Verbindungen der allgemeinen Formel I, in denen R_2 eine Pyridyl- oder
Imidazolylgruppe bedeutet, eine Auswahl aus der EP-A-0,400,835 darstellen, noch wertvollere Angiotensin-II-Antago-
nisten als die literaturbekannten darstellen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind somit die neuen Benzimidazole der obigen allgemeinen Formel I
und deren Salze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung deren physiologisch verträglichen Salze mit an-
organischen oder organischen Säuren oder Basen, diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel und Verfahren zu
ihrer Herstellung.

In der obigen allgemeinen Formel I bedeutet

R_1 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgrup-
pe,

R_2 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen-
gruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylen-
gruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wo-
bei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe
substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer
der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethyl-
gruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imi-
dazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl-,
Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo-[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo
[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,

eine Pyridylgruppe oder

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkyl- oder Benzylgruppe über ein Kohlenstoffatom gebundene Imi-
dazolylgruppe,

welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.

Für die bei der Definition der Reste R₁ bis R₃ eingangs erwähnten Bedeutungen kommt beispielsweise für

R₁ die Bedeutung des Fluor-, Chlor- oder Bromatoms, der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cycloheptyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe,

R₂ die der 2-Oxo-pyrrolidino-, 2-Oxo-piperidino-, 2-Oxo-hexamethylenimino-, Propansultam-1-yl-, Butansultam-1-yl-, Pentansultam-1-yl-, Maleinsäureimido-, 2-Methyl-maleinsäureimido-, 2-Phenyl-maleinsäureimido-, 2-Methyl-3-phenyl-maleinsäureimido-, Pyridin-2-yl-, 4-Methyl-imidazol-2-yl-, 1-Methyl-imidazol-4-yl-, 1-Methyl-imidazol-5-yl-, 1-Benzyl-imidazol-4-yl-, 1-Benzyl-imidazol-5-yl-, 1,2-Dimethyl-imidazol-4-yl-, 1,2-Di-methyl-imidazol-5-yl-, 1-Benzyl-2-methyl-imidazol-4-yl-, 1-Benzyl-2-methyl-imidazol-5-yl-, Benzimidazol-2-yl-, 1-Methylbenzimidazol-2-yl-, 1-Ethyl-benzimidazol-2-yl-, 1-n-Propyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Isopropyl-benzimidazol-2-yl-, 1-n-Butyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Isobutyl-benzimidazol-2-yl-, 1-n-Pentyl-benzimidazol-2-yl-, 1-n-Hexyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Cyclopropyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Cyclobutyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Cyclopentyl-benzimidazol-2-yl-, 1-Cyclohexyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Methyl-benzimidazol-2-yl-, 1,5-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 1,6-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 1,4-Dimethyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Fluor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 6-Fluor-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Trifluormethyl-benzimidazol-2-yl-, 5-Trifluormethyl-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-methyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-ethylbenzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-n-butyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-n-hexyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-cyclopropyl-benzimidazol-2-yl-, 4,5,6,7-Tetrahydro-1-cyclohexyl-benzimidazol-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo [4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe und für R₃ die der Methyl-, Ethyl-, n-Propyl-, Isopropyl-, n-Bu-tyl-, Isobutyl-, tert. Butyl-, n-Pentyl-, 1-Methyl-butyl-, 2-Methyl-butyl-, 3-Methyl-butyl-, Cyclopropyl-, Cyclobutyl- oder Cyclopentylgruppe in Betracht.

Bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R₁ ein Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe,

R₂ eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo [4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,

eine Pyridylgruppe oder

eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Besonders bevorzugte Verbindungen der obigen allgemeinen Formel I sind diejenigen, in denen

R_1 eine Methylgruppe oder ein Chloratom,

R_2 eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppe oder

eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe,

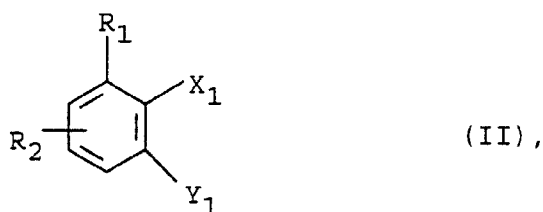
R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und

R_4 eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

Erfindungsgemäß erhält man die Verbindungen nach folgenden Verfahren:

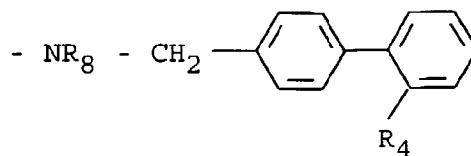
a) Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



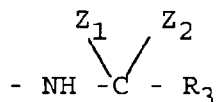
in der

R_1 und R_2 wie eingangs definiert sind,

einer der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



und der andere der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



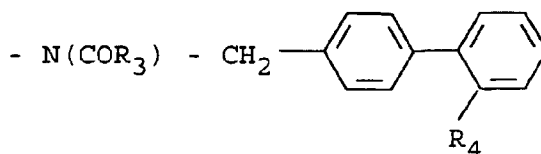
darstellen, wobei

R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind,

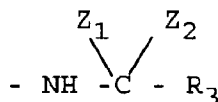
R_8 ein Wasserstoffatom oder eine R_3CO -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxyoder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch einer der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



oder



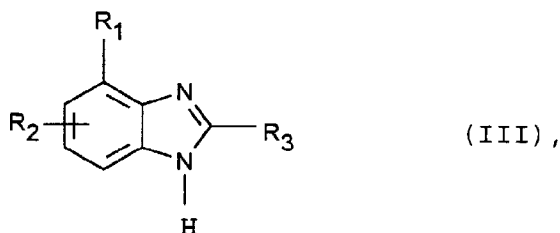
darstellen muß, und gegebenenfalls Reduktion eines so erhaltenen entsprechenden N-Oxids.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glycol, Glycolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel II verwendeten Acylierungsmittel, z.B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxchlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliumäthylat oder Kaliumtert.butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

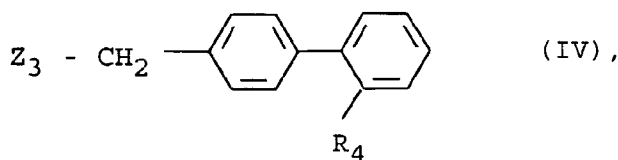
Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen Formel II im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitro-aminoverbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel R_3COOH oder durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung hergestellt wird. Bei Abbruch der Reduktion der Nitrogruppe auf der Hydroxylaminstufe erhält man bei der anschließenden Cyclisierung das N-Oxid einer Verbindung der allgemeinen Formel I. Das so erhaltene N-Oxid wird anschließend mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt.

Die anschließende Reduktion des erhaltenen N-Oxids der Formel I wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/-Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, mit Salzen wie Eisen-(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

b) Umsetzung eines Benzimidazols der allgemeinen Formel



10 in der
 R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der allgemeinen Formel



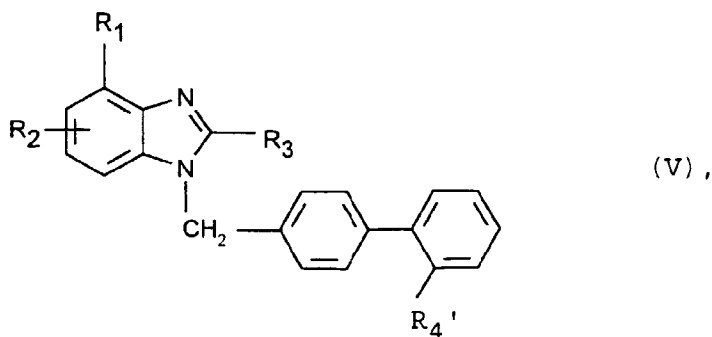
in der
 R₄ wie eingangs definiert ist und
 Z₃ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, oder eine substi-
 25 tuierte Sulfonyloxygruppe, z.B. eine Methansulfonyloxy-, Phenylsulfonyloxy- oder p-Toluolsulfonyloxygruppe, dar-
 stellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Methylen-
 chlorid, Diethylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethylsulfoxid, Dimethylformamid oder Benzol gegebenenfalls
 in Gegenwart eines säurebindenden Mittels, wie Natriumcarbonat, Kaliumcarbonat, Natriumhydroxid, Kalium-tert.
 30 butylat, Triethylamin oder Pyridin, wobei die beiden letzteren gleichzeitig auch als Lösungsmittel verwendet werden
 können, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, z. B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur
 und 50°C, durchgeführt.

Bei der Umsetzung erhält man vorzugsweise ein Gemisch der 1- und 3-Isomeren, welches gewünschtenfalls
 anschließend, vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminium-
 35 oxid, in das entsprechende 1- und 3-Isomere aufgetrennt wird.

c) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine Carboxygruppe darstellt:

Überführung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
 R₁ bis R₃ wie eingangs definiert sind und
 55 R₄' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstel-
 len.

Beispielsweise können funktionelle Derivate der Carboxygruppe wie deren unsubstituierte oder substituierte
 Amide, Ester, Thiolester, Orthoester, Iminoäther, Amidine oder Anhydride, die Nitrilgruppe oder die Tetrazolylgrup-

pe mittels Hydrolyse in eine Carboxygruppe, Ester mit tertiären Alkoholen, z.B. der tert. Butylester, mittels Thermolyse in eine Carboxygruppe und Ester mit Aralkanolen, z.B. der Benzylester, mittels Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe übergeführt werden.

Die Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Hydrolyse in Gegenwart einer organischen Säuren wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

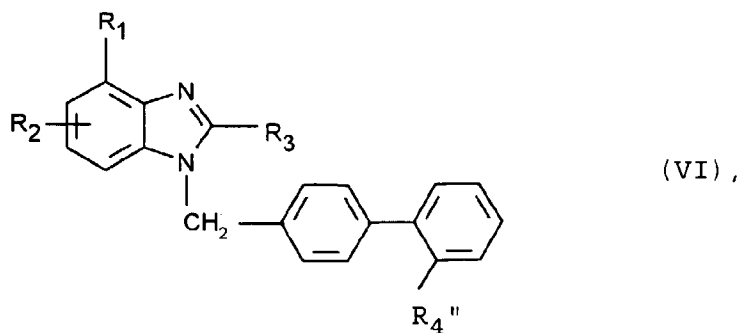
Bedeutet R_4' in einer Verbindung der allgemeinen Formel V eine Cyano- oder Aminocarbonylgruppe, so können diese Gruppen auch mit einem Nitrit, z.B. Natriumnitrit, in Gegenwart einer Säure wie Schwefelsäure, wobei diese zweckmäßigerweise gleichzeitig als Lösungsmittel verwendet wird, bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C in die Carboxygruppe übergeführt werden.

Bedeutet R_4' in einer Verbindung der allgemeinen Formel V beispielsweise die tert. Butyloxycarbonylgruppe, so kann die tert.-Butylgruppe auch thermisch gegebenenfalls in einem inerten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Chloroform, Benzol, Toluol, Tetrahydrofuran oder Dioxan und vorzugsweise in Gegenwart einer katalytischen Menge einer Säure wie p-Toluolsulfonsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Polyphosphorsäure vorzugsweise bei der Siedetemperatur des verwendeten Lösungsmittels, z.B. bei Temperaturen zwischen 40°C und 100°C, abgespalten werden.

Bedeutet R_4' in einer Verbindung der allgemeinen Formel V beispielsweise die Benzyloxycarbonylgruppe, so kann die Benzylgruppe auch hydrogenolytisch in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Palladium/Kohle in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methanol, Äthanol, Äthanol/Wasser, Eisessig, Essigsäureäthylester, Dioxan oder Dimethylformamid vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, z.B. bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 5 bar abgespalten werden. Bei der Hydrogenolyse können gleichzeitig andere Reste, z.B. eine Nitrogruppe zur Aminogruppe, eine Benzyloxygruppe zur Hydroxygruppe, eine Vinyliden-Gruppe zur entsprechenden Alkyliden-Gruppe oder eine Zimtsäuregruppe zur entsprechenden Phenyl-propionsäuregruppe, mitreduziert oder durch Wasserstoffatome, z.B. ein Halogenatom durch ein Wasserstoffatom, ersetzt werden.

d) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt:

Abspaltung eines Schutzrestes von einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind und

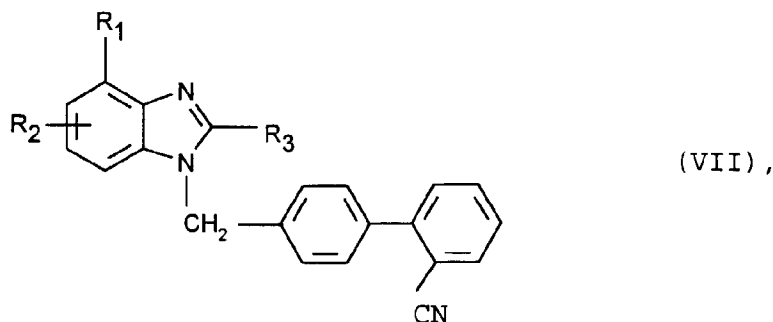
R_4'' eine in 1- oder 3-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt.

Als Schutzrest kommt beispielsweise die Triphenylmethyl-, Tributylzinn- oder Triphenylzinnguppe in Betracht.

Die Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise in Gegenwart eines Halogenwasserstoffes, vorzugsweise in Gegenwart von Chlorwasserstoff, in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder alkoholischem Ammoniak in einem geeigneten Lösungsmittel wie Methylenchlorid, Methanol, Methanol/Ammoniak, Ethanol oder Isopropanol bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, oder auch, falls die Umsetzung in Gegenwart von alkoholischem Ammoniak durchgeführt wird, bei erhöhten Temperaturen, z.B. bei Temperaturen zwischen 100 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 120 und 140°C.

e) Zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt:

Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



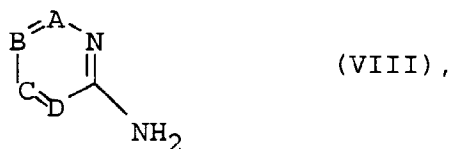
in der

15 R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen.

Die Umsetzung wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Benzol, Toluol oder Dimethylformamid bei Temperaturen zwischen 80 und 150°C, vorzugsweise bei 125°C, durchgeführt. Hierbei wird zweckmäßigerweise entweder die Stickstoffwasserstoffsäure während der Umsetzung aus einem Alkaliäzid, z. B. aus Natriumäzid, in Gegenwart einer schwachen Säure wie Ammoniumchlorid freigesetzt oder das im Reaktionsgemisch bei der Umsetzung mit einem Salz der Stickstoffwassersäure, vorzugsweise mit Aluminiumäzid oder Tributylzinnäzid, welche außerdem zweckmäßigerweise im Reaktionsgemisch durch Umsetzung von Aluminiumchlorid oder Tributylzinchlorid mit einem Alkaliäzid wie Natriumäzid hergestellt werden, erhaltene Tetrazolidsalz anschließend durch Ansäuern mit einer verdünnten Säure wie 2N Salzsäure oder 2N Schwefelsäure freigesetzt.

20 f) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 eine der eingangs erwähnten Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppen darstellt:

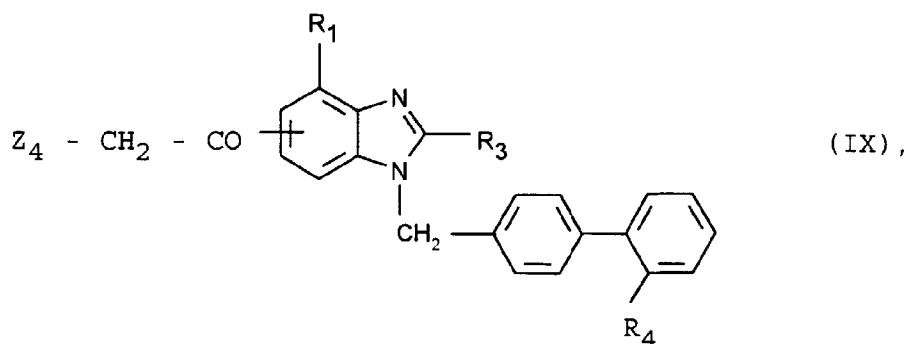
Umsetzung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

einer der Reste A, B, C oder D eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom und

40 die übrigen der Reste A, B, C oder D Methingruppen oder A und B jeweils eine Methingruppe und die -C=D-Gruppe ein Schwefelatom bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



55 in der

R_1 , R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind und

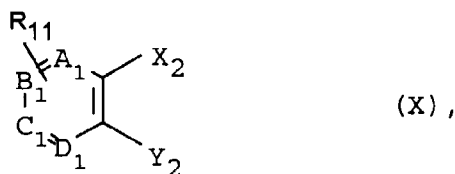
Z_4 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt.

Die Umsetzung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol,

Isopropanol, Benzol, Glykol, Glykolmonomethylether, Dimethylformamid oder Dioxan beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 150°C, vorzugsweise bei Temperaturen zwischen 20 und 100°C, durchgeführt. Die Umsetzung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel durchgeführt werden.

g) Zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 eine der eingangs erwähnten Benzimidazol-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl- oder Purin-8-yl-gruppen darstellt:

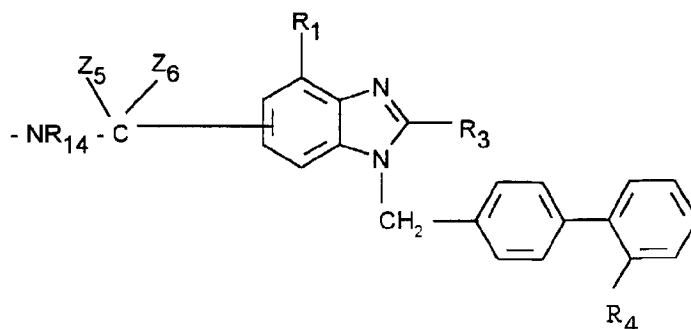
Cyclisierung einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der

null, einer oder zwei der Reste A_1 , B_1 , C_1 oder D_1 ein Stickstoffatom und die verbleibenden Reste der Reste A_1 , B_1 , C_1 oder D_1 Methingruppen sowie

R_{11} ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe, einer der Reste X_2 oder Y_2 eine R_{13} -NH-Gruppe und der andere der Reste X_2 oder Y_2 eine Gruppe der allgemeinen Formel



darstellen, wobei R_1 , R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind, einer der Reste R_{13} oder R_{14} ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R_{13} oder R_{14} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen,

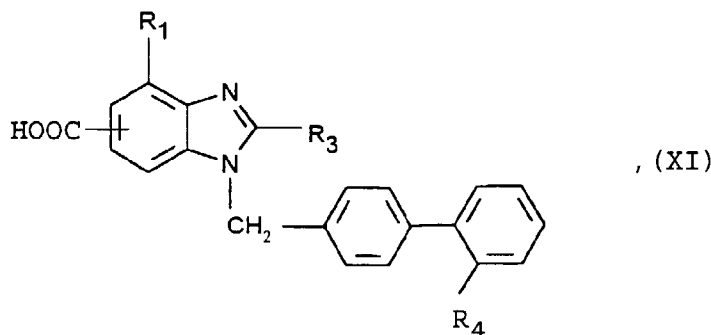
Z_5 und Z_6 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

Z_5 und Z_6 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxyoder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, und gegebenenfalls anschließende Reduktion eines so erhaltenen entsprechenden N-Oxids und und gegebenenfalls anschließende Hydrolyse.

Die Cyclisierung wird zweckmäßigerweise in einem Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch wie Ethanol, Isopropanol, Eisessig, Benzol, Chlorbenzol, Toluol, Xylol, Glykol, Glykolmonomethylether, Diethylenglycoldimethylether, Sulfolan, Dimethylformamid, Tetralin oder in einem Überschuß des zur Herstellung der Verbindung der allgemeinen Formel X verwendeten Acylierungsmittel, z.B. in dem entsprechenden Nitril, Anhydrid, Säurehalogenid, Ester oder Amid, beispielsweise bei Temperaturen zwischen 0 und 250°C, vorzugsweise jedoch bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, gegebenenfalls in Gegenwart eines Kondensationsmittels wie Phosphoroxychlorid, Thionylchlorid, Sulfurylchlorid, Schwefelsäure, p-Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Salzsäure, Phosphorsäure, Polyphosphorsäure, Essigsäureanhydrid oder gegebenenfalls auch in Gegenwart einer Base wie Kaliumäthylat oder Kaliumtert.-butylat durchgeführt. Die Cyclisierung kann jedoch auch ohne Lösungsmittel und/oder Kondensationsmittel durchgeführt werden.

Besonders vorteilhaft wird die Umsetzung jedoch in der Weise durchgeführt, daß eine Verbindung der allgemeinen

Formel X im Reaktionsgemisch durch Reduktion einer entsprechenden o-Nitroaminoverbindung gegebenenfalls in Gegenwart einer Carbonsäure der allgemeinen Formel



in der

R_1 , R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind, oder durch Acylierung einer entsprechenden o-Diaminoverbindung mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel XI hergestellt wird.

Bei Abbruch der Reduktion der Nitrogruppe auf der Hydroxylaminstufe erhält man bei der anschließenden Cyclisierung das N-Oxid einer Verbindung der allgemeinen Formel I. Das so erhaltene N-Oxid wird anschließend mittels Reduktion in eine entsprechende Verbindung der allgemeinen Formel I übergeführt.

Die anschließende Reduktion eines so erhaltenen N-Oxids wird vorzugsweise in einem Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Äthanol, Methanol, Eisessig, Essigsäureäthylester oder Dimethylformamid mit Wasserstoff in Gegenwart eines Hydrierungskatalysators wie Raney-Nickel, Platin oder Palladium/Kohle, mit Metallen wie Eisen, Zinn oder Zink in Gegenwart einer Säure wie Essigsäure, Salzsäure oder Schwefelsäure, mit Salzen wie Eisen(II)sulfat, Zinn(II)chlorid oder Natriumdithionit, oder mit Hydrazin in Gegenwart von Raney-Nickel bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur durchgeführt.

Die anschließende Hydrolyse wird zweckmäßigerweise entweder in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure in Gegenwart einer Base wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid in einem geeigneten Lösungsmittel wie Wasser, Wasser/Methanol, Äthanol, Wasser/Äthanol, Wasser/Isopropanol oder Wasser/Dioxan bei Temperaturen zwischen -10°C und 120°C, z.B. bei Temperaturen zwischen Raumtemperatur und der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches, durchgeführt. Bei der Hydrolyse in Gegenwart einer organischen Säuren wie Trichloressigsäure oder Trifluoressigsäure können gegebenenfalls vorhandene alkoholische Hydroxygruppen gleichzeitig in eine entsprechende Acyloxygruppe wie die Trifluoracetoxygruppe übergeführt werden.

Bei den vorstehend beschriebenen Umsetzungen können gegebenenfalls vorhandene reaktive Gruppen wie Hydroxy-, Amino- oder Alkylaminogruppen während der Umsetzung durch übliche Schutzgruppen geschützt werden, welche nach der Umsetzung wieder abgespalten werden.

Beispielsweise kommt als Schutzrest für eine Hydroxygruppe die Trimethylsilyl-, Acetyl-, Benzoyl-, Methyl-, Ethyl-, tert.-Butyl-, Benzyl- oder Tetrahydropyranylgruppe und als Schutzrest für eine Amino-, Alkylamino- oder Iminogruppe die Acetyl-, Benzoyl-, Ethoxycarbonyl- oder Benzylgruppe in Betracht.

Die gegebenenfalls anschließende Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes erfolgt vorzugsweise hydrolytisch in einem wässrigen Lösungsmittel, z.B. in Wasser, Isopropanol/Wasser, Tetrahydrofuran/Wasser oder Dioxan/Wasser, in Gegenwart einer Säure wie Salzsäure oder Schwefelsäure oder in Gegenwart einer Alkalibase wie Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid bei Temperaturen zwischen 0 und 100°C, vorzugsweise bei der Siedetemperatur des Reaktionsgemisches. Die Abspaltung eines Benzylrestes erfolgt jedoch vorzugsweise hydrogenolytisch, z.B. mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators wie Palladium/Kohle in einem Lösungsmittel wie Methanol, Ethanol, Essigsäureethylester oder Eisessig gegebenenfalls unter Zusatz einer Säure wie Salzsäure bei Temperaturen zwischen 0 und 50°C, vorzugsweise jedoch bei Raumtemperatur, und einem Wasserstoffdruck von 1 bis 7 bar, vorzugsweise jedoch von 3 bis 5 bar.

Ein so erhaltenes Isomerengemisch einer Verbindung der allgemeinen Formel I kann gewünschtenfalls vorzugsweise chromatographisch unter Verwendung eines Trägers wie Kieselgel oder Aluminiumoxid getrennt werden.

Desweiteren können die erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I in ihre Säureadditionssalze, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren, übergeführt werden. Als Säuren kommen hierfür beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Fumarsäure, Bernsteinsäure, Milchsäure, Zitronensäure, Weinsäure oder Maleinsäure

re in Betracht.

Außerdem lassen sich die so erhaltenen neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, falls diese eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe enthalten, gewünschtenfalls anschließend in ihre Salze mit anorganischen oder organischen Basen, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihre physiologisch verträglichen Salze, überführen. Als

Basen kommen hierbei beispielsweise Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Cyclohexylamin, Äthanolamin, Diäthanolamin und Triäthanolamin in Betracht.

Die als Ausgangsstoffe verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formeln II bis XI sind teilweise literaturbekannt oder man erhält diese nach literaturbekannten Verfahren.

So erhält man beispielsweise eine Verbindung der allgemeinen Formel II durch Alkylierung einer entsprechenden o-Amino-nitroverbindung und anschließende Reduktion der Nitrogruppe.

Eine als Ausgangsstoff verwendete Verbindung der allgemeinen Formeln III, V, VI, VII, IX oder X erhält man durch Acylierung eines entsprechenden o-Phenylendiamins oder einer entsprechenden o-Amino-nitroverbindung, anschließender Reduktion der Nitrogruppe und anschließender Cyclisierung einer so erhaltenen o-Diaminophenylverbindung und gegebenenfalls anschließender Abspaltung eines verwendeten Schutzrestes oder durch Cyclisierung eines entsprechend substituierten Benzimidazols mit einem entsprechenden Amin oder durch NH-Alkylierung eines entsprechenden 1H-Benzimidazols, wobei das so erhaltene Isomerengemisch anschließend mittels üblicher Methoden, z.B. mittels Chromatographie, aufgetrennt werden kann. Die vorstehend erwähnten Ausgangsverbindungen werden teilweise in der EP-A-0 392 317 beschrieben.

Beispielsweise erhält man 2-n-Propyl-5-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-3H-benzimidazol durch Umsetzung von p-Amino-acetophenon mit Buttersäurechlorid, anschließender Nitrierung, Bromierung, Ringschluß mit 2-Aminopyridin zu dem 6-n-Butanoylamido-3-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-nitrobenzol, anschließend nach Reduktion der Nitrogruppe mittels Cyclisierung in die gewünschte Verbindung übergeführt wird oder

2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-1H-benzimidazol durch Nitrierung von 3-Methyl-4-n-butanoylamido-benzoesäuremethylester, anschließender Reduktion der Nitrogruppe und Cyclisierung zu 2-n-Butyl-4-methyl-6-methoxycarbonyl-1H-benzimidazol, welches anschließend mit 2-Methylamino-anilin unter Cyclisierung in die gewünschte Verbindung übergeführt wird.

Die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I und deren physiologisch verträgliche Salze weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf. Sie stellen Angiotensin-Antagonisten, insbesondere Angiotensin-II-Antagonisten, dar.

Beispielsweise wurden die Verbindungen

A = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

B = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

C = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

D = 4'-[[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäuresemihydrat,

E = 4'-[(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

F = 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

G = 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

H = 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

I = 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

J = 4'-[(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenylhydrochlorid und

K = 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

auf ihre biologischen Wirkungen wie folgt untersucht:

5 Methodenbeschreibung Angiotensin II-Rezeptorbindung

Das Gewebe (Rattenlunge) wird in Tris-Puffer (50 mMol Tris, 150 mMol NaCl, 5 mMol EDTA, pH 7.40) homogenisiert und zweimal je 20 Min. bei 20.000 x g zentrifugiert. Das endgültige Pellet wird in Inkubations-Puffer (50 mMol Tris, 5 mMol MgCl₂, 0,2 % BSA, pH 7,40) 1:75, bezogen auf das Feuchtgewicht des Gewebes, resuspendiert. Je 0,1 ml Homogenat wird für 60 Min. bei 37°C mit 50 pM [¹²⁵I]-Angiotensin II (NEN, Dreieich, FRG) und steigenden Konzentrationen der Testsubstanz in einem Gesamtvolumen von 0,25 ml inkubiert. Die Inkubation wird durch rasche Filtration durch Glasfaser-Filtermatten beendet. Die Filter werden je 4 ml eiskaltem Puffer (25 mMol Tris, 2,5 mMol MgCl₂, 0,1 % BSA, pH 7,40) gewaschen. Die gebundene Radioaktivität wird in einem GammaCounter ermittelt. Aus der Dosis-Wirkungskurve wird der entsprechende IC₅₀-Wert ermittelt.

Die Substanzen A bis K zeigen in dem beschriebenen Test folgende IC₅₀-Werte:

Substanz	IC ₅₀ [nM]
A	3,7
B	14,0
C	1,2
D	20,0
E	12,0
F	26,0
G	3,4
H	1,2
I	1,7
J	20,0
K	7,8

Zusätzlich wurden die Verbindungen A, B, C, D, E und G an wachen, renal hypertensiven Ratten auf ihre Wirkung nach oraler Gabe nach literaturbekannten Methoden getestet. Bei einer Dosis von 10 mg/kg zeigten diese Verbindungen eine blutdrucksenkende Wirkung.

Desweiteren konnten bei der Applikation der vorstehenden Verbindungen bis zu einer Dosis von 30 mg/kg i.v. keine toxischen Nebenwirkungen, z. B. keine negativ inotrope Wirkung und keine Herzrhythmusstörungen, beobachtet werden. Die Verbindungen sind demnach gut verträglich.

Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung der Hypertonie und Herzinsuffizienz, ferner zur Behandlung ischämischer peripherer Durchblutungsstörungen, der myokardialen Ischämie (Angina), zur Prävention der Herzinsuffizienzprogression nach Myokard-Infarkt, zur Behandlung der diabetischen Nephropathie, des Glaukoms, von gastrointestinalen Erkrankungen und Blasenerkrankungen.

Weiterhin eignen sich die neuen Verbindungen und deren physiologisch verträgliche Salze zur Behandlung pulmonaler Erkrankungen, z.B. von Lungenödemen und der chronischen Bronchitis, zur Prävention von arterieller Restenosis nach Angioplastie, von Verdickungen der Gefäßwand nach Gefäßoperationen, der Arteriosklerose und der diabetischen Angiopathie. Auf Grund der Beeinflussung der Acetylcholin- und Dopamin-Freisetzung durch Angiotensin im Gehirn eignen sich die neuen Angiotensin-Antagonisten auch zur Behebung zentralnervöser Störungen, z.B. von Depressionen, der Alzheimer'schen Krankheit, des Parkinson-Syndroms, der Bulimie, sowie von Störungen kognitiver Funktionen.

Die zur Erzielung einer entsprechenden Wirkung am Erwachsenen erforderliche Dosierung beträgt zweckmäßigerweise bei intravenöser Gabe 20 bis 100 mg, vorzugsweise 30 bis 70 mg, und bei oraler Gabe 50 bis 200 mg, vorzugsweise 75 bis 150 mg, jeweils 1 bis 3 x täglich. Hierzu lassen sich die erfindungsgemäß hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, gegebenenfalls in Kombination mit anderen Wirksubstanzen wie z.B. Blutdrucksenker, Diuretika und/oder Kalzium-Antagonisten, zusammen mit einem oder mehreren inerten üblichen Trägerstoffen

und/oder Verdünnungsmitteln, z.B. mit Maisstärke, Milhzucker, Rohrzucker, mikrokristalliner Zellulose, Magnesiumstearat, Polyvinylpyrrolidon, Zitronensäure, Weinsäure, Wasser, Wasser/Äthanol, Wasser/Glycerin, Wasser/Sorbit, Wasser/Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Cetylstearylalkohol, Carboxymethylcellulose oder fetthaltigen Substanzen wie Hartfett oder deren geeigneten Gemischen, in übliche galenische Zubereitungen wie Tabletten, Dragees, Kapseln, Pulver, Suspensionen oder Zäpfchen einarbeiten.

Für die oben erwähnten Kombinationen kommen somit als weitere Wirksubstanzen beispielsweise Bendroflumethiazid, Chlorthiazid, Hydrochlorthiazid, Spironolacton, Benzthiazid, Cyclothiazid, Ethacrinsäure, Furosemid, Metoprolol, Prazosin, Atenolol, Propranolol, (Di)hydralazin-hydrochlorid, Diltiazem, Felodipin, Nicardipin, Nifedipin, Nisoldipin und Nitrendipin in Betracht. Die Dosis für diese Wirksubstanzen beträgt hierbei zweckmäßigerweise 1/5 der üblicherweise empfohlenen niedrigsten Dosierung bis zu 1/1 der normalerweise empfohlenen Dosierung, also beispielsweise 15 bis 200 mg Hydrochlorthiazid, 125 bis 2000 mg Chlorthiazid, 15 bis 200 mg Ethacrinsäure, 5 bis 80 mg Furosemid, 20 bis 480 mg Propranolol, 5 bis 60 mg Felodipin, 5 bis 60 mg Nifedipin oder 5 bis 60 mg Nitrendipin.

Die nachfolgenden Beispiele sollen die Erfindung näher erläutern:

Beispiel A

4'-[[2-n-Butyl-7-[5-(imidazol-1-yl)-pentyloxy]-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-hydrat

0,7 g (1,15 mMol) 4'-[[2-n-Butyl-7-[5-(imidazol-1-yl)-pentyloxy]-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester werden in 35 ml Methylenchlorid gelöst, 5 ml Trifluoressigsäure zugefügt und 12 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt mit Methylenchlorid und schüttelt mit Wasser und mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung aus. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedunstet. Das so erhaltene Rohprodukt wird über eine Kieselgelsäule (Korngröße: 0,063-0,02 mm, Essigester/Ethanol/Ammoniak = 90:10:0,1) gereinigt und aus Aceton kristallisiert.

Ausbeute: 0,19 g (29,9 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 185-187°C

$C_{34}H_{38}N_4O_3 \times H_2O$ (550,70)

Ber.	C	71,81	H	7,09	N	9,85
Gef.		72,03		7,19		9,71

Massenspektrum: $m/e = M^+$ 550

Beispiel 1

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Dimethylformamid.

Ausbeute: 63,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 261-263°C

$C_{33}H_{30}N_4O_2$ (514,60)

Ber.	C	77,02	H	5,87	N	10,89
Gef.		76,90		5,85		10,99

Analog Beispiel 1 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-propylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclopropylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 24'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Zu einer Lösung von 1,60 g (3,3 mMol) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl in 50 ml Dimethylformamid werden 4,3 g (66 mMol) Natriumazid und 3,5 g (66 mMol) Ammoniumchlorid gegeben und das Gemisch 24 Stunden lang bei 140°C gerührt. Anschließend wird mit Wasser versetzt und der Niederschlag abgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt wird über Kieselgel (300 g Kieselgel, Methylenchlorid + 6 % Ethanol) chromatographisch gereinigt.

Ausbeute: 900 mg (51 % der Theorie),

Schmelzpunkt: 228-230°C

C₃₃H₃₀N₈ (538,70)

Ber.	C	73,58	H	5,61	N	20,80
Gef.		73,48		5,55		20,70

Analog Beispiel 2 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclobutylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 34'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 49,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 186°C sintern

C₂₉H₃₁N₇O₂S (541,70)

Ber.	C	64,30	H	5,77	N	18,10	S	5,92
Gef.		64,10		5,39		18,01		5,98

Beispiel 44'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-ethyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 60,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 194°C sintern

C₂₈H₂₉N₇O₂S (527,70)

Ber.	C	63,74	H	5,54	N	18,58	S	6,08
Gef.		63,83		5,66		18,41		5,82

Beispiel 54'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

5 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 48,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 183°C sintern

$C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70)

10

Ber.	C	64,84	H	5,99	N	17,64	S	5,77
Gef.		64,53		5,66		17,63		5,55

Beispiel 6

15

4'-[[2-n-Propyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

20

Ausbeute: 27,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 189°C sintern

$C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70)

25

Ber.	C	64,84	H	5,99	N	17,64	S	5,77
Gef.		64,81		5,68		17,87		5,31

Beispiel 7

30

4'-[[2-Ethyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-Ethyl-4-ethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 39,0 % der Theorie,

35

Schmelzpunkt: amorph, ab 212°C sintern

$C_{29}H_{31}N_7O_2S$ (541,70)

40

Ber.	C	64,30	H	5,77	N	18,10	S	5,92
Gef.		64,30		5,51		17,99		5,59

Beispiel 84'-[[2-n-Propyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

45

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyanobiphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 22,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

$C_{31}H_{35}N_7O_2S$ (569,70)

50

Ber.	C	65,35	H	6,19	N	17,21	S	5,63
Gef.		65,13		6,10		17,54		5,40

55

Beispiel 94'-[[2-Ethyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-Ethyl-4-isopropyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 24,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 209°C sintern

$C_{30}H_{33}N_7O_2S$ (555,70)

Ber.	C	64,84	H	5,99	N	17,64	S	5,77
Gef.		64,99		5,71		17,43		5,71

Beispiel 104'-[[2-n-Propyl-4-trifluormethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-trifluormethyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 17,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 199-203°C

$C_{29}H_{28}F_3N_7O_2S$ (595,70)

Ber.	C	58,48	H	4,74	N	16,46
Gef.		58,28		4,43		16,22

Beispiel 114'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 48,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 233-235°C

$C_{34}H_{32}N_4O_2$ (528,70)

Ber.	C	77,25	H	6,10	N	10,60
Gef.		77,10		5,98		10,46

Beispiel 124'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 41,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 235-237°C

$C_{34}H_{32}N_8$ (552,70)

Ber.	C	73,89	H	5,84	N	20,28
Gef.		73,67		5,81		19,93

Analog Beispiel 12 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-ethylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-cyclopropylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-

nyl

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-n-pentylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

5 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-cyclopentylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 13

10 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 51,0 % der Theorie,

15 Schmelzpunkt: amorph, ab 140°C sintern

$C_{30}H_{31}N_7O$ (505,60)

Ber.	C	71,26	H	6,18	N	19,39
Gef.		71,08		6,22		19,47

20

Beispiel 14

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

25 Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 39,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 128°C sintern

30 $C_{31}H_{33}N_7O$ (519,70)

Ber.	C	71,65	H	6,40	N	18,87
Gef.		71,44		6,23		18,59

Beispiel 15

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

40 Hergestellt aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-oxo-piperidin-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(2-triphenylmethyl-tetrazol-5-yl)-biphenyl durch Abspaltung der Triphenylmethylgruppe mittels methanolischer Salzsäure.

Ausbeute: 51,0 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 115°C sintern

$C_{30}H_{31}N_7O$ (505,60)

Ber.	C	71,26	H	6,18	N	19,39
Gef.		71,51		6,39		19,09

45

Beispiel 16

50 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 38,0 % der Theorie,

55 Schmelzpunkt: 195-197°C (nach Abdampfen des Lösungsmittels)

Schmelzpunkt: 299-303°C (Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

$C_{32}H_{28}N_4O_2$ (500,60)

Ber.	C	76,78	H	5,64	N	11,19
Gef.		76,55		5,61		10,87

Beispiel 17

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 21,0 % der Theorie,
Schmelzpunkt: ab 181°C sintern
C₃₂H₂₈N₈ (524,60)

Ber.	C	73,26	H	5,38	N	21,36
Gef.		73,10		5,24		21,13

Analog Beispiel 17 wird folgende Verbindung erhalten:

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl) benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 18

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
Ausbeute: 51,0 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 194-197°C
C₃₃H₃₀N₄O₂ (514,60)

Ber.	C	77,02	H	5,88	N	10,89
Gef.		76,81		5,78		10,64

Beispiel 19

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 26,0 % der Theorie,
C₃₃H₃₀N₈ (538,60)

Ber.	C	73,58	H	5,61	N	20,80
Gef.		73,39		5,40		20,92

Beispiel 20

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.
Ausbeute: 47 % der Theorie,
Schmelzpunkt: 224-226°C (nach Abdampfen des Lösungsmittels)
Schmelzpunkt: 294-297°C (Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)
C₃₁H₂₇N₅O₂ (501,60)

Ber.	C	74,23	H	5,43	N	13,96
Gef.		74,10		5,31		13,66

Beispiel 21**4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure**

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 192-195°C (nach Abdampfen des Lösungsmittels)

Schmelzpunkt: >300°C (Methylenchlorid/Ethanol = 20:1)

$C_{30}H_{26}N_4O_2S$ (506,64)

Ber.	C	71,12	H	5,17	N	11,06	S	6,33
Gef.		70,97		5,19		10,88		6,09

Beispiel 22**4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph, ab 196°C sintern

$C_{30}H_{26}N_8S$ (530,67)

Ber.	C	67,90	H	4,94	N	21,12	S	6,04
Gef.		67,77		4,84		21,00		5,87

Beispiel 23**4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl**

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 28 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 202-205°C

$C_{32}H_{28}N_8$ (524,64)

Ber.	C	73,26	H	5,38	N	21,36
Gef.		73,01		5,22		21,56

Analog Beispiel 23 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclopropyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bi-

phenyl

Beispiel 245 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 43 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 239-242°C

C₃₂H₂₈N₄O₂ (500,61)

Ber.	C	76,78	H	5,64	N	11,19
Gef.		76,55		5,60		11,41

Analog Beispiel 24 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-n-hexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclopropyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-cyclohexyl-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 2530 4'-[[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-semi-hydrat

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[2-n-Butyl-6-(2,3-di-methylmaleinsäureimino) -4-methyl-benz-imidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 88,9 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 321-322°C

C₃₂H₃₁N₃O₄ x 0,5 H₂O (530,62)

Ber.	C	72,43	H	6,08	N	7,92
Gef.		72,89		6,16		7,89

Beispiel 2645 4'-[[6-(2,3-Dimethylmaleinsäureimino)-2-n-propyl-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-semi-hydrat

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[[6-(2,3-Dimethylmaleinsäureimino)-2-n-propyl-4-methyl-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 75,4 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 329-331°C

C₃₁H₂₉N₃O₄ x 0,5 H₂O (516,60)

Ber.	C	72,08	H	5,85	N	8,13
Gef.		72,04		5,84		7,96

Beispiel 274'-[(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-bi-phenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 64 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 217-219°C

$C_{34}H_{32}N_4O_2$ (528,70)

Ber.	C	77,24	H	6,10	N	10,60
Gef.		77,12		6,09		10,75

Beispiel 284'-[(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-n-Propyl-4-ethyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 15 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 215-217°C

$C_{34}H_{32}N_8$ (552,70)

Ber.	C	73,89	H	5,84	N	20,28
Gef.		73,66		6,02		20,56

Beispiel 294'-[(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 52 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 244-246°C

$C_{33}H_{28}N_4O_2$ (512,60)

Ber.	C	77,32	H	5,51	N	10,93
Gef.		77,75		5,71		10,94

Beispiel 304'-[(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 59 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 245-247°C

$C_{33}H_{28}N_8$ (536,65)

Ber.	C	73,86	H	5,26	N	20,88
Gef.		73,95		5,42		20,90

Beispiel 314'-[(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-

methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 63 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 189-191°C

$C_{34}H_{30}N_4O_2$ (526,60)

Ber.	C	77,55	H	5,74	N	10,64
Gef.		77,35		5,92		10,40

Beispiel 32

4'-[(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-Cyclobutyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 61 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 197-199°C

$C_{34}H_{30}N_8$ (550,70)

Ber.	C	74,16	H	5,49	N	20,35
Gef.		74,12		5,74		20,67

Beispiel 33

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 34 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 250-252°C

$C_{33}H_{29}FN_4O_2$ (532,60)

Ber.	C	74,42	H	5,49	N	10,52
Gef.		74,14		5,64		10,54

Analog Beispiel 33 wird folgende Verbindung erhalten:

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 34

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 16,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 275°C (Zers.)

$C_{31}H_{27}N_9 \times H_2O$ (543,65)

Ber.	C	68,49	H	5,38	N	23,19
Gef.		68,25		5,50		23,37

Analog Beispiel 34 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 35

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbon-säure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert. butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 67 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 240°C (sintern)

$C_{32}H_{32}N_4O_2$ (504,64)

Ber.	C	76,16	H	6,39	N	11,10
Gef.		75,94		6,46		11,20

Analog Beispiel 35 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[(2-n-Butyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 36

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 73,5 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 275°C (Zers.)

$C_{32}H_{32}N_8$ (528,67)

Ber.	C	72,70	H	6,10	N	21,20
Gef.		72,40		6,07		21,48

Analog Beispiel 36 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[(2-n-Butyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 37

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert. butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 76 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 243-245°C

$C_{33}H_{29}FN_4O_2$ (532,60)

Ber.	C	74,42	H	5,49	N	10,52
Gef.		74,74		5,52		10,77

Massenspektrum: $m/e = 532$

Beispiel 38

5 4'-[(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 52,7 % der Theorie,

10 Schmelzpunkt: 292-295°C

$C_{32}H_{27}ClN_4O_2$ (535,06)

R_F -Wert: 0,30 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 19:1)

15

Ber.	C	71,90	H	5,08	N	10,45	Cl	6,63
Gef.		71,29		5,21		10,40		6,76

Beispiel 39

20 4'-[(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl-hydrochlorid

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 54,8 % der Theorie,

25 Schmelzpunkt: ab 204°C sintern

$C_{32}H_{27}ClN_8 \times HCl$ (595,55)

R_F -Wert: 0,20 (Kieselgel; Petrolether/Essigester = 1:1 und 1 % Eisessig)

30

Ber.	C	62,55	H	4,71	N	18,85	Cl	11,85
Gef.		62,34		4,97		18,84		11,57

Beispiel 40

35 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylimidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

a) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro-acetophenon

32,6 g (148 mMol) 3-Methyl-4-butyrylamino-acetophenon werden unter Rühren portionsweise bei -15°C in 300 ml rauchende Salpetersäure eingetragen und weitere 30 Minuten bei -15°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann unter Rühren auf 3 l Eis gegossen, das ausgefallene Rohprodukt abgesaugt, mit 400 ml Wasser gewaschen, getrocknet und durch Umkristallisieren aus Ethanol/Diethylether (1:1) gereinigt.

Ausbeute: 23,8 g (61,0 % der Theorie),

R_F -Wert: 0,32 (Kieselgel; Methylenchlorid)

45 R_F -Wert: 0,48 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

b) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro- ω -bromacetophenon

Zu einer Lösung von 23,8 g (90 mMol) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro-acetophenon in 900 ml Dichlormethan wird bei Raumtemperatur unter Rühren eine Lösung von 16,0 g (200 mMol) Brom in 140 ml Dioxan so langsam zugetropft, daß stets vollständige Entfärbung des Reaktionsgemisches stattfindet. Anschließend wird weitere zwei Stunden gerührt, dann das Reaktionsgemisch im Vakuum bis zur Trockne eingedunstet, der so erhaltene Rückstand mit ca. 20 ml Dichlormethan/Diethylether (1:1) verrieben, abgesaugt und dann getrocknet. Man erhält so 23 g (74 % der Theorie) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro- ω -bromacetophenon, in den noch ca. 10 % Ausgangsmaterial enthalten sind. Das Produkt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

R_F -Wert: 0,69 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 50:1)

R_F -Wert: 0,84 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

c) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(imidazol-4-yl)-toluol

Eine Lösung von 6,8 g (20 mMol) 3-Methyl-4-butyrylamino-5-nitro- ω -bromacetophenon in 20 ml Formamid wird 2 Stunden lang auf 140°C erhitzt. Die abgekühlte Lösung wird dann in ca. 50 ml 1 N Ammoniak gegossen und ca. 15 Minuten lang gerührt. Das ausgefallene Rohprodukt wird abgesaugt, mit ca. 50 ml Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält so 4,4 g (75 % der Theorie) des Produktes, das ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt wird.
 R_F -Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

d) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol

Zu einer Lösung von 2,5 g (8,7 mMol) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(imidazol-4-yl)-toluol und 5,2 g (30 mMol) Kaliumcarbonat-Dihydrat in 30 ml Dimethylsulfoxid werden 1,3 g (9,5 mMol) Methyljodid bei Raumtemperatur zugetropft und anschließend 2 Stunden lang gerührt. Das Reaktionsgemisch wird dann in ca. 150 ml Wasser eingerührt und anschließend viermal mit je 25 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit ca. 30 ml Wasser gewaschen, getrocknet und eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird durch Säulenchromatographie (300 g Kieselgel, Laufmittel: Methylenchlorid/Methanol = 30:1) gereinigt.
 Ausbeute: 640 mg (24 % der Theorie),
 R_F -Wert: 0,54 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

e) 2-Butyrylamino-3-amino-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol

640 mg (2,1 mMol) 2-Butyrylamino-3-nitro-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol werden in 30 ml Methanol nach Zugabe von ca. 200 mg Palladium/Kohle (20 %) bei Raumtemperatur und einem Wasserstoff-Druck von 5 bar hydriert. Nach vollständiger Wasserstoffaufnahme wird vom Katalysator abfiltriert und das Filtrat eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
 Ausbeute: 600 mg (100 % der Theorie),
 R_F -Wert: 0,23 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

f) 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol

600 mg (2,1 mMol) 2-Butyrylamino-3-amino-5-(1-methyl-imidazol-4-yl)-toluol werden in 10 ml Eisessig eine Stunde lang zum Rückfluß erhitzt. Dann wird im Vakuum zur Trockene eingedampft, der Rückstand mit ca. 15 ml Wasser versetzt, mit Ammoniak alkalisch gestellt und viermal mit je ca. 10 ml Essigester extrahiert. Die organischen Extrakte werden mit ca. 15 ml Wasser gewaschen, getrocknet und schließlich eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wird ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.
 Ausbeute: 420 mg (79 % der Theorie),
 R_F -Wert: 0,37 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

g) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester

Zu einer Lösung von 200 mg (0,79 mMol) 2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol und 90 mg (0,8 mMol) Kalium-tert.butylat in 5 ml Dimethylsulfoxid werden 280 mg (0,8 mMol) 4'-Brommethyl-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester gegeben und das Gemisch 90 Minuten lang bei Raumtemperatur gerührt, dann in ca. 40 ml Wasser eingerührt, viermal mit je ca. 10 ml Essigester extrahiert, dann die organischen Extrakte mit 10 ml Wasser gewaschen, getrocknet und zur Trockne eingeeengt. Das so erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie (100 g Kieselgel, Laufmittel; Dichlormethan/Methanol = 30:1) gereinigt.
 Ausbeute: 230 mg (56 % der Theorie),
 R_F -Wert: 0,61 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

h) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Eine Lösung von 230 mg (0,44 mMol) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und 2 ml Trifluoressigsäure in 10 ml Dichlormethan wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt und anschließend zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wurde in ca. 5 ml verdünnter Natronlauge gelöst, die Lösung mit Essigsäure neutralisiert, der danach ausgefallene Niederschlag abgesaugt, mit Wasser gewaschen und getrocknet. Ausbeute: 120 mg (59 % der Theorie),
 Schmelzpunkt: 293-295°C

R_f -Wert: 0,39 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)
Analog Beispiel 40 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-ethyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Beispiel 41

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 24 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 255-257°C

R_f -Wert: 0,24 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

$C_{29}H_{28}N_8 \times H_2O$ (506,62)

Ber.	C	68,75	H	5,97	N	22,12
Gef.		68,90		5,97		22,03

Analog Beispiel 41 werden folgende Verbindungen erhalten:

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-ethyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Beispiel 42

4'-[(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 21 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

R_f -Wert: 0,27 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{31}H_{30}N_8$ (514,64)

Ber.	C	72,35	H	5,88	N	21,78
Gef.		72,01		5,82		21,44

Beispiel 43

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert. butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 87 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 295-297°C

R_f -Wert: 0,34 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

$C_{33}H_{30}N_4O_2 \times H_2O$ (532,65)

Ber.	C	74,41	H	6,06	N	10,52
Gef.		74,81		6,05		10,43

Beispiel 44

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(2-pyridyl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 56 % der Theorie,

Schmelzpunkt: ab 136°C (Zers.)

C₃₀H₂₇N₇ x 0,5 H₂O (494,60)

Ber.	C	72,85	H	5,71	N	19,83
Gef.		72,45		6,01		19,83

Beispiel 45

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(8-methyl-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid. Ausbeute: 19 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

R_F-Wert: 0,36 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

C₃₃H₃₀N₈ (538,61)

Massenspektrum: m/e = 538

Beispiel 46

4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 50 % der Theorie,

Schmelzpunkt: > 300°C

R_F-Wert: 0,16 (Kieselgel; Methylenchlorid/Ethanol = 9:1)

Beispiel 47

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure-tert.butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Ausbeute: 84 % der Theorie,

Schmelzpunkt: 285-286°C

R_F-Wert: 0,55 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

Beispiel 48

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-isopropyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyano-biphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Ausbeute: 18 % der Theorie,

Schmelzpunkt: amorph

R_F-Wert: 0,29 (Kieselgel; Methylenchlorid/Methanol = 9:1)

C₃₁H₃₂N₈ (516,66)

Massenspektrum: m/e = 516

Beispiel 49

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure

Hergestellt analog Beispiel A aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-tert. butylester und Trifluoressigsäure in Methylenchlorid.

Beispiel 50

4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl

Hergestellt analog Beispiel 2 aus 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-benzyl-imidazol-4-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-cyanobiphenyl und Natriumazid in Dimethylformamid.

Beispiel 51

Ampullen, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml	
Wirkstoff	50 mg
KH ₂ PO ₄	2 mg
Na ₂ HPO ₄ x 2H ₂ O	50 mg
NaCl	12 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

In einem Teil des Wassers werden die Puffersubstanzen und das Isotonans gelöst. Der Wirkstoff wird zugegeben und nach vollständiger Lösung mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

Beispiel 52

Ampullen, enthaltend 100 mg Wirkstoff pro 5 ml	
Wirkstoff	100 mg
Methylglucamin	35 mg
Glykofurol	1000 mg
Polyethylenglykol-Polypropylenglykol-Blockpolymer	250 mg
Wasser für Injektionszwecke ad	5 ml

Herstellung:

In einem Teil des Wassers wird Methylglucamin gelöst und der Wirkstoff unter Rühren und Erwärmen in Lösung gebracht. Nach Zugabe der Lösungsmittel wird mit Wasser auf das Nennvolumen aufgefüllt.

Beispiel 53

Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff	
Wirkstoff	50,0 mg

EP 0 502 314 B1

(fortgesetzt)

Tabletten, enthaltend 50 mg Wirkstoff	
Calciumphosphat	70,0 mg
Milchzucker	40,0 mg
Maisstärke	35,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	3,5 ml
Magnesiumstearat	1,5 mg
	<u>200,0 mg</u>

Herstellung:

Der Wirkstoff, CaHPO_4 , Milchzucker und Maisstärke werden mit einer wässrigen PVP-Lösung gleichmäßig befeuchtet. Die Masse wird durch ein 2-mm-Sieb gegeben, im Umlufttrockenschrank bei 50°C getrocknet und erneut gesiebt.

Nach Zumischen des Schmiermittels wird das Granulat auf einer Tablettiermaschine verpresst.

Beispiel 54

Dragees, enthaltend 50 mg Wirkstoff	
Wirkstoff	50,0 mg
Lysin	25,0 mg
Milchzucker	60,0 mg
Maisstärke	34,0 mg
Gelatine	10,0 mg
Magnesiumstearat	1,0 mg
	<u>180,0 mg</u>

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen Gelatine-Lösung befeuchtet. Nach Siebung und Trocknung wird das Granulat mit Magnesiumstearat vermischt und zu Kernen verpresst.

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung kann Farbstoff zugegeben werden.

Beispiel 55

Dragees, enthaltend 100 mg Wirkstoff	
Wirkstoff	100,0 mg
Lysin	50,0 mg
Milchzucker	86,0 mg
Maisstärke	50,0 mg
Polyvinylpyrrolidon	2,8 mg
Mikrokristalline Cellulose	60,0 mg
Magnesiumstearat	1,2 mg
	<u>350,0 mg</u>

Herstellung:

Der Wirkstoff wird mit den Hilfsstoffen gemischt und mit einer wässrigen PVP-Lösung befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein 1,5-mm-Sieb gegeben und bei 45°C getrocknet. Nach dem Trocknen wird erneut gesiebt und das Magnesiumstearat zugemischt. Diese Mischung wird zu Kernen verpreßt.

EP 0 502 314 B1

Die so hergestellten Kerne werden nach bekannten Verfahren mit einer Hülle überzogen. Der Dragiersuspension oder -lösung können Farbstoffe zugegeben werden.

Beispiel 56

Kapseln, enthaltend 250 mg Wirkstoff	
Wirkstoff	250,0 mg
Maisstärke	68,5 mg
Magnesiumstearat	1,5 mg
	<u>320,0 mg</u>

Herstellung:

Wirkstoff und Maisstärke werden gemischt und mit Wasser befeuchtet. Die feuchte Masse wird gesiebt und getrocknet. Das trockene Granulat wird gesiebt und mit Magnesiumstearat gemischt. Die Endmischung wird in Hartgelatine kapseln Größe 1 abgefüllt.

Beispiel 57

Orale Suspension, enthaltend 50 mg Wirkstoff pro 5 ml	
Wirkstoff	50,0 mg
Hydroxyethylcellulose	50,0 mg
Sorbinsäure	5,0 mg
Sorbit 70%ig	600,0 mg
Glycerin	200,0 mg
Aroma	15,0 mg
Wasser ad	5,0 ml

Herstellung:

Destilliertes Wasser wird auf 70°C erhitzt. Hierin wird unter Rühren Hydroxyethylcellulose gelöst. Durch Zugabe von Sorbitlösung und Glycerin wird auf Raumtemperatur abgekühlt. Bei Raumtemperatur werden Sorbinsäure, Aroma und Wirkstoff zugegeben. Zur Entlüftung der Suspension wird unter Rühren evakuiert. Eine Dosis = 50 mg ist enthalten in 5,0 ml.

Beispiel 58

Suppositorien, enthaltend 100 mg Wirkstoff	
Wirkstoff	100,0 mg
Adeps solidus	1600,0 mg
	<u>1700,0 mg</u>

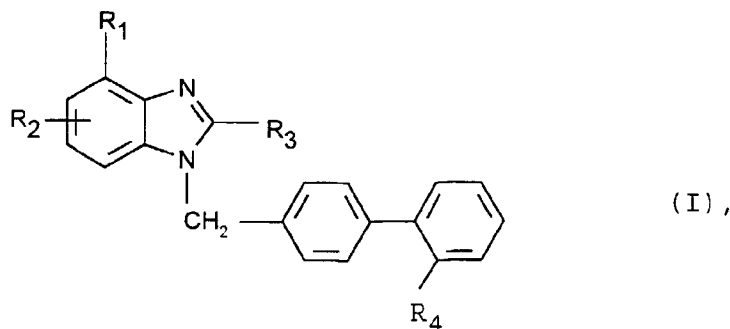
Herstellung:

Das Hartfett wird geschmolzen. Bei 40°C wird die gemahlene Wirksubstanz in der Schmelze homogen dispergiert. Es wird auf 38°C abgekühlt und in schwach vorgekühlte Suppositorienformen ausgegossen.

Patentansprüche

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Benzimidazole der allgemeinen Formel



in der

R_1 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe,

R_2 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen-
gruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylene-
gruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wo-
bei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe
substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer
der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethyl-
gruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7, 8-Tetrahydro-imi-
dazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo-[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl-,
Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo-[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo
[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,

eine Pyridylgruppe oder

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkyl- oder Benzylgruppe über ein Kohlenstoffatom gebundene Imi-
dazolylgruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,

R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und
 R_4 eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen,

wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome
sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.

2. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R_1 ein Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe,

R_2 eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylene-
gruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono-
oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe
substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer
der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethyl-
gruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydroimi-
dazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-,
Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo
[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,
eine Pyridylgruppe oder

eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten, und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

3. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der

R₁ eine Methylgruppe oder ein Chloratom,

R₂ eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl- oder Imidazo-[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppe oder

eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten, und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

4. Folgende Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 :

(a) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(b) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(c) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(d) 4'-[[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(e) 4'-[[2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(f) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(g) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(h) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(i) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(j) 4'-[[2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(k) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(l) 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(m) 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(n) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(o) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(p) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

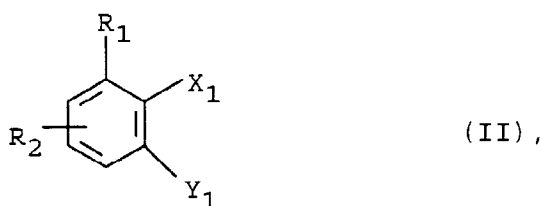
(q) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und

(r) 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure, und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

5. 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.

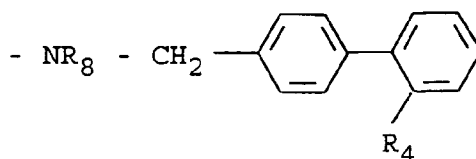
6. 4'-[(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
7. Physiologisch verträgliche Salze der Verbindungen nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen.
8. Arzneimittel, enthaltend eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 6 oder ein physiologisch verträgliches Salz gemäß Anspruch 7 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.
9. Verwendung einer Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 zur Herstellung eines Arzneimittels mit Angiotensin-antagonistischer Wirkung.
10. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung nach mindestens einem der Ansprüche 1 bis 7 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.
11. Verfahren zur Herstellung der Benzimidazole gemäß den Ansprüchen 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel

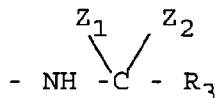


in der

R_1 und R_2 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, einer der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



und der andere der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen Formel



darstellen, wobei

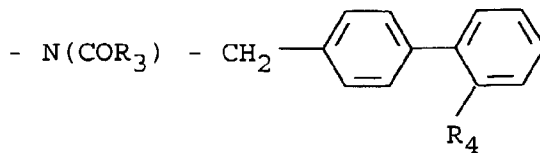
R_3 und R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

R_8 ein Wasserstoffatom oder eine R_3CO -Gruppe, wobei R_3 wie vorstehend erwähnt definiert ist,

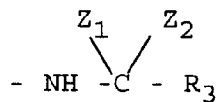
Z_1 und Z_2 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

Z_1 und Z_2 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxyoder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch einer der Reste X_1 oder Y_1 eine Gruppe der allgemeinen

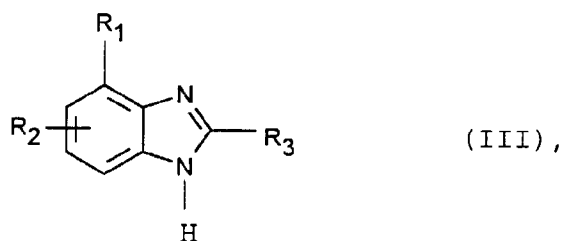
Formel



oder

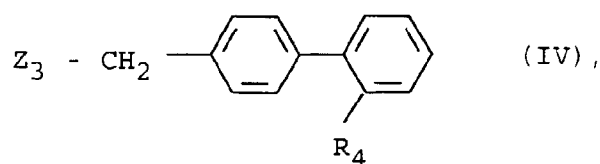


darstellen muß, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert wird oder
b) ein Benzimidazol der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der allgemeinen Formel

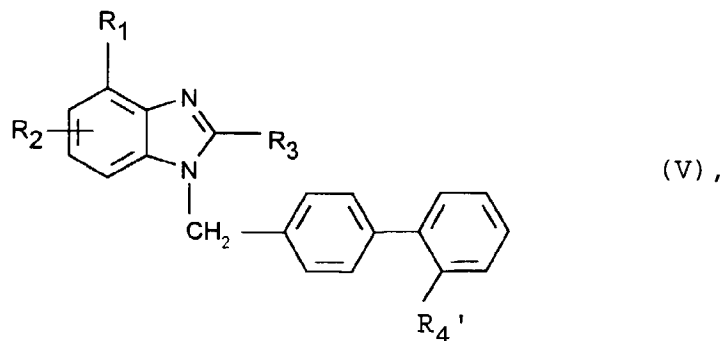


in der

R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert ist und

Z_3 eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



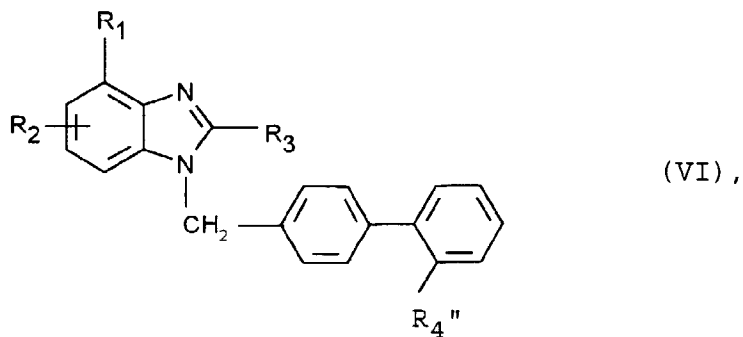
15 in der

R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und

R₄' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellen, in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel

20

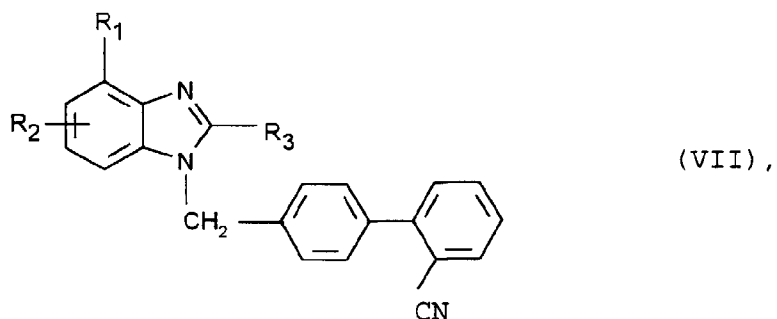


35 in der

R₁, R₂ und R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und R₄'' eine in 1- oder 3-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, abgespalten wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R₄ eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

40

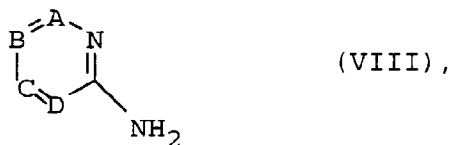


55 in der

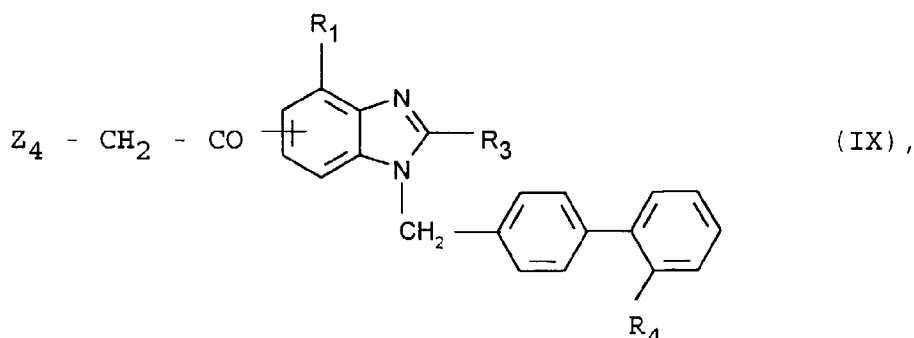
R₁ bis R₃ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind, mit Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der in den Ansprüchen 1 bis 6

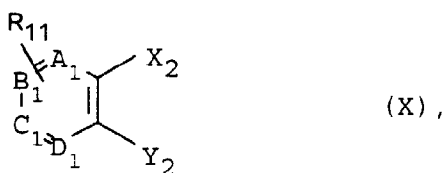
erwähnten Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-ylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



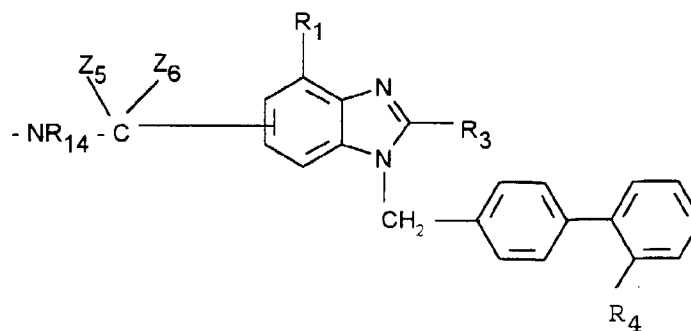
in der
einer der Reste A, B, C oder D eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Methingruppe oder ein Stickstoffatom und
die übrigen der Reste A, B, C oder D Methingruppen oder A und B jeweils eine Methingruppe und die -C=D-Gruppe ein Schwefelatom bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der
R₁, R₃ und R₄ wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind und Z₄ eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z. B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, umgesetzt wird oder
g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R₂ eine der in den Ansprüchen 1 bis 6 erwähnten Benzimidazol-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl- oder Purin-8-ylgruppen darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der
null, einer oder zwei der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ ein Stickstoffatom und
die verbleibenden Reste der Reste A₁, B₁, C₁ oder D₁ Methingruppen sowie
R₁₁ ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe,
einer der Reste X₂ oder Y₂ eine R₁₃-NH-Gruppe und der andere der Reste X₂ oder Y₂ eine Gruppe der allgemeinen Formel



darstellen, wobei R_1 , R_3 und R_4 wie in den Ansprüchen 1 bis 6 definiert sind,

einer der Reste R_{13} oder R_{14} ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R_{13} oder R_{14} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, Z_5 und Z_6 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

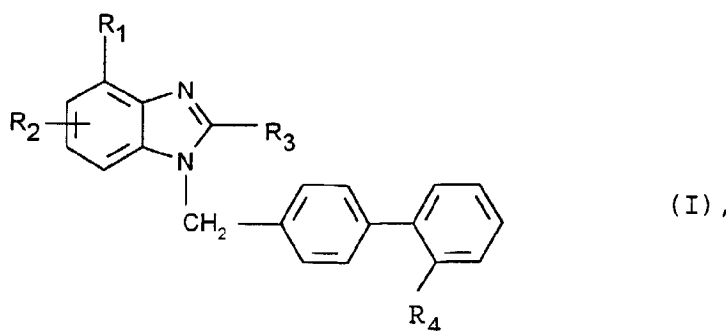
Z_5 und Z_6 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert und eine so erhaltene Verbindung gegebenenfalls anschließend hydrolysiert wird und erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen a) bis g) zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder

erforderlichenfalls ein so erhaltenes Isomerengemisch in seine Isomeren aufgetrennt wird und/oder

eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihr physiologisch verträgliches Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR, PT

1. Verfahren zur Herstellung der Benzimidazole der allgemeinen Formel



in der

R_1 ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom, eine Alkyl-, Cycloalkyl-, Fluormethyl-, Difluormethyl- oder Trifluormethylgruppe,

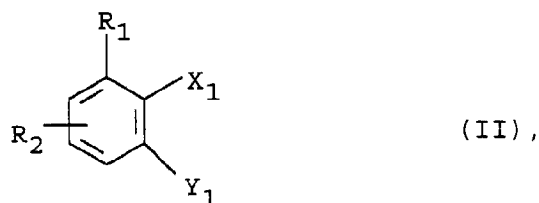
R_2 eine gegebenenfalls durch eine oder zwei Alkylgruppen oder durch eine Tetramethylen- oder Pentamethylen-Gruppe substituierte 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkylenimino- oder Alkenyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkyl- oder Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,

eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-Gruppe, wobei der Phenylkern einer

der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo-[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo-[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo-[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,
 5 eine Pyridylgruppe oder
 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkyl- oder Benzylgruppe über ein Kohlenstoffatom gebundene Imidazolygruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe substituiert sein kann,
 R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und
 10 R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolygruppe bedeuten,
 und von deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere von deren physiologisch verträglichen Salzen,
 wobei, soweit nichts anderes erwähnt wurde, ein vorstehend erwähnter Alkylteil jeweils 1 bis 3 Kohlenstoffatome
 sowie ein vorstehend erwähnter Cycloalkylteil jeweils 3 bis 7 Kohlenstoffatome enthalten kann.
 15 dadurch gekennzeichnet, daß

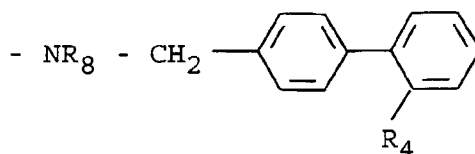
a) eine Verbindung der allgemeinen Formel



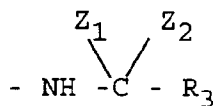
in der

R₁ und R₂ wie eingangs definiert sind,

30 einer der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



40 und der andere der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel



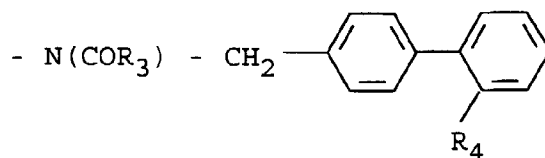
darstellen, wobei

50 R₃ und R₄ wie eingangs definiert sind,

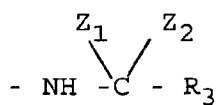
R₈ ein Wasserstoffatom oder eine R₃CO-Gruppe, wobei R₃ wie vorstehend erwähnt definiert ist,

Z₁ und Z₂, die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder

55 Z₁ und Z₂, zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxyoder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, wobei jedoch einer der Reste X₁ oder Y₁ eine Gruppe der allgemeinen Formel

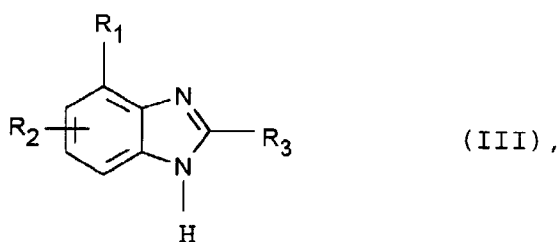


oder



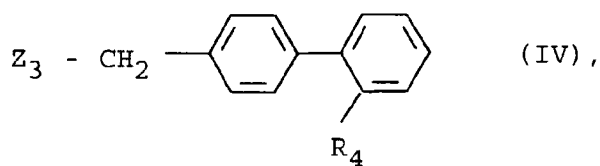
darstellen muß, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert wird oder

b) ein Benzimidazol der allgemeinen Formel



in der

R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind, mit einer Biphenylverbindung der allgemeinen Formel

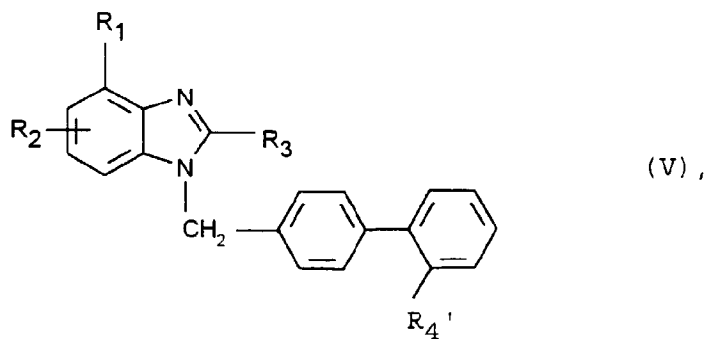


in der

R_4 wie eingangs definiert ist und

Z_3 eine nukleophile Austrittsgruppe darstellt, umgesetzt wird oder

c) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine Carboxygruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

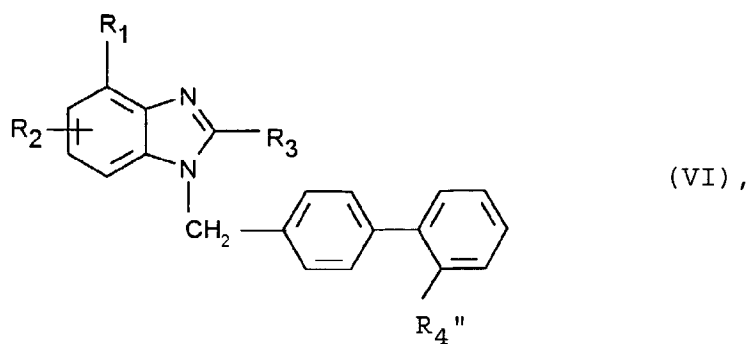


15 in der

R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind und

R_4' eine mittels Hydrolyse, Thermolyse oder Hydrogenolyse in eine Carboxygruppe überführbare Gruppe darstellen, in eine entsprechende Carboxyverbindung übergeführt wird oder

20 d) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, ein Schutzrest von einer Verbindung der allgemeinen Formel

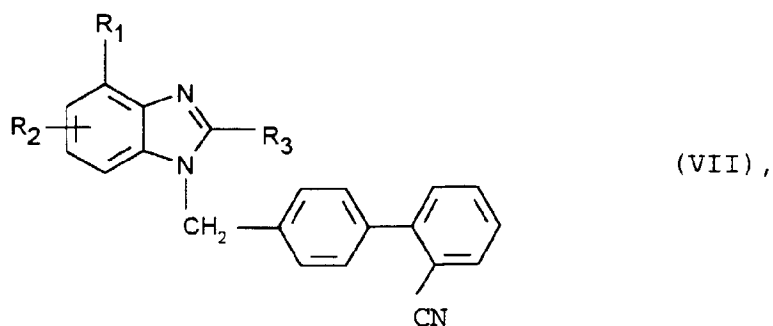


in der

R_1 , R_2 und R_3 wie eingangs definiert sind und

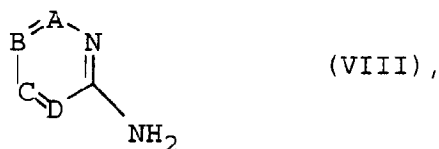
40 R_4'' eine in 1- oder 3-Stellung durch einen Schutzrest geschützte 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, abgespalten wird oder

e) zur Herstellung einer Verbindung der allgemeinen Formel I, in der R_4 eine 1H-Tetrazolylgruppe darstellt, eine Verbindung der allgemeinen Formel

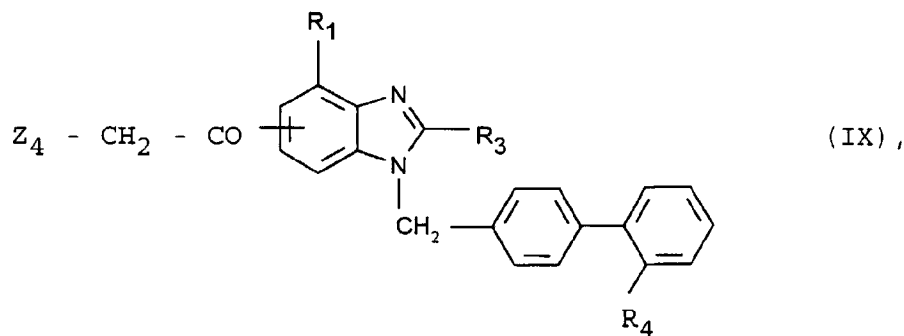


in der
 R_1 bis R_3 wie eingangs definiert sind, mit
 Stickstoffwasserstoffsäure oder deren Salzen umgesetzt wird oder

f) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 eine der eingangs erwähnten Imidazo
 [1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]-pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-,
 Imidazo-[1,2-b]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppen darstellt, eine Verbindung der allgemei-
 nen Formel

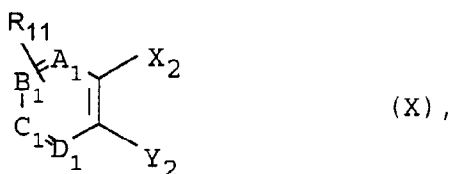


in der
 einer der Reste A, B, C oder D eine gegebenenfalls durch eine Methylgruppe substituierte Methingruppe oder
 ein Stickstoffatom und
 die übrigen der Reste A, B, C oder D Methingruppen oder A und B jeweils eine Methingruppe und die -C=D-
 Gruppe ein Schwefelatom bedeuten, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



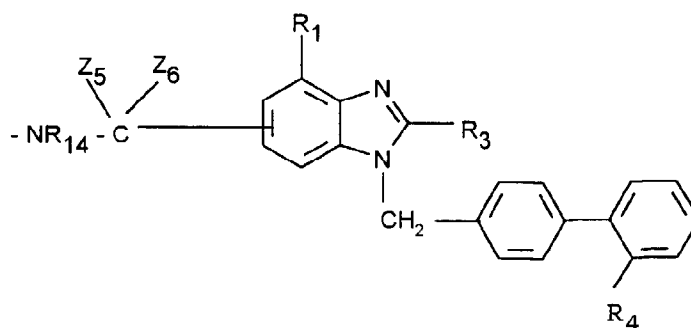
in der
 R_1 , R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind und
 Z_4 eine nukleophile Austrittsgruppe wie ein Halogenatom, z.B. ein Chlor- oder Bromatom, darstellt, umgesetzt
 wird oder

g) zur Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, in der R_2 eine der eingangs erwähnten Ben-
 zimidazol-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo
 [4,5-c]pyridazin-2-yl-, Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl- oder Purin-8-yl-gruppen darstellt, eine Verbindung der all-
 gemeinen Formel



in der
 null, einer oder zwei der Reste A_1 , B_1 , C_1 oder D_1 ein Stickstoffatom und
 die verbleibenden Reste der Reste A_1 , B_1 , C_1 oder D_1 Methingruppen sowie

R_{11} ein Wasserstoff- oder Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe,
einer der Reste X_2 oder Y_2 eine R_{13} -NH-Gruppe und der andere der Reste X_2 oder Y_2 eine Gruppe der allgemeinen Formel



darstellen, wobei R_1 , R_3 und R_4 wie eingangs definiert sind, einer der Reste R_{13} oder R_{14} ein Wasserstoffatom und der andere der Reste R_{13} oder R_{14} ein Wasserstoffatom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen,
 Z_5 und Z_6 , die gleich oder verschieden sein können, gegebenenfalls substituierte Aminogruppen oder gegebenenfalls durch niedere Alkylgruppen substituierte Hydroxy- oder Mercaptogruppen oder
 Z_5 und Z_6 , zusammen ein Sauerstoff- oder Schwefelatom, eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Iminogruppe, eine Alkylendioxy- oder Alkylendithiogruppe mit jeweils 2 oder 3 Kohlenstoffatomen bedeuten, cyclisiert und ein gegebenenfalls so erhaltenes entsprechendes N-Oxid reduziert und eine so erhaltene Verbindung gegebenenfalls anschließend hydrolysiert wird und
erforderlichenfalls ein während der Umsetzungen a) bis g) zum Schutze von reaktiven Gruppen verwendeter Schutzrest abgespalten wird und/oder
erforderlichenfalls ein so erhaltenes Isomerengemisch in seine Isomeren aufgetrennt wird und/oder
eine so erhaltene Verbindung der allgemeinen Formel I in ihr Salz, insbesondere für die pharmazeutische Anwendung in ihr physiologisch verträgliches Salz mit einer anorganischen oder organischen Säure oder Base, übergeführt wird.

2. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 R_1 ein Chloratom, eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine Trifluormethylgruppe,
 R_2 eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,
eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom, eine Methyl- oder Trifluormethylgruppe substituiert sein kann, eine Imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl-, Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl-, Imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl-, Purin-8-yl-, Imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl-, Imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl- oder Imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl-gruppe,
eine Pyridylgruppe oder
eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Benzylgruppe substituierte Imidazol-4-yl-gruppe, welche zusätzlich im Kohlenstoffgerüst durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituiert sein kann,
 R_3 eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und
 R_4 eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,
und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salzen, hergestellt gemäß Anspruch 1.
3. Benzimidazole der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1, in der
 R_1 eine Methylgruppe oder ein Chloratom,

R₂ eine 5-, 6- oder 7-gliedrige Alkyleniminogruppe, in welcher eine Methylengruppe durch eine Carbonyl- oder Sulfonylgruppe ersetzt ist,

eine gegebenenfalls durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder durch eine Phenylgruppe mono- oder disubstituierte Maleinsäureimidogruppe, wobei die Substituenten gleich oder verschieden sein können,
 5 eine gegebenenfalls in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Benzimidazol-2-yl- oder 4,5,6,7-Tetrahydro-benzimidazol-2-yl-gruppe, wobei der Phenylkern einer der vorstehend erwähnten Benzimidazolgruppen zusätzlich durch ein Fluoratom substituiert sein kann, eine Imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl-, 5,6,7,8-Tetrahydro-imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl-, Imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl- oder Imidazo-[2,1-b]thiazol-6-yl-gruppe oder

10 eine in 1-Stellung durch eine Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen substituierte Imidazol-4-yl-gruppe,

R₃ eine Alkylgruppe mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen und R₄ eine Carboxy- oder 1H-Tetrazolylgruppe bedeuten,

und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salzen, hergestellt gemäß Anspruch 1.

15 4. Folgende Benzimidazole der allgemeinen Formel I hergestellt gemäß Anspruch 1:

(a) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(b) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

20 (c) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(d) 4'-[[2-n-Butyl-6-(2,3-dimethylmaleinsäureimino)-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(e) 4'-[(2-Cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(f) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

25 (g) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(h) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

30 (i) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(j) 4'-[(2-n-Propyl-4-chlor-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(k) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(l) 4'-[[2-Ethyl-4-methyl-6-(butansultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

35 (m) 4'-[[2-n-Butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(n) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

(o) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

40 (p) 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(q) 4'-[(2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluor-benzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und

45 (r) 4'-[(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure,

und deren Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere deren physiologisch verträglichen Salzen.

50 5. 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere dessen physiologisch verträglichen Salze, hergestellt gemäß Anspruch 1.

55 6. 4'-[(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbonsäure und dessen Salze mit anorganischen oder organischen Säuren oder Basen, insbesondere dessen physiologisch verträglichen Salze, hergestellt gemäß Anspruch 1.

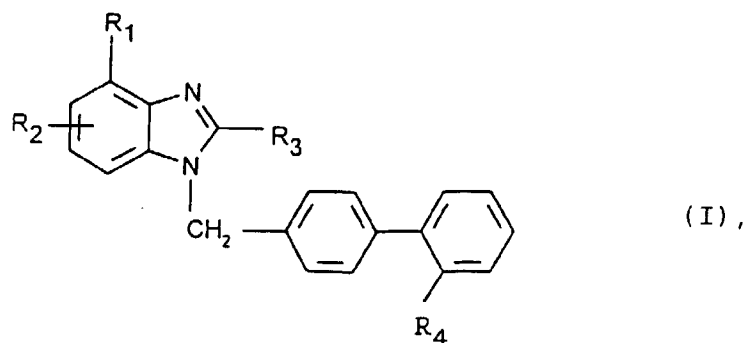
7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels, dadurch gekennzeichnet, daß auf nichtchemischem Wege eine Verbindung hergestellt nach einem der Ansprüche 1 bis 6 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder

Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Claims

Claims for the following Contracting States : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Benzimidazoles of general formula



wherein

R_1 represents a fluorine, chlorine or bromine atom, an alkyl, cycloalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl group and

R_2 represents a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino or alkenyleneimino group, optionally substituted by one or two alkyl groups or by a tetramethylene or pentamethylene group, wherein a methylene group may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by an alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by C_{1-6} -alkyl or a cycloalkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom or by a methyl or trifluoromethyl group, R_2 may represent an imidazo [2,1-b]thiazol-6-yl,

imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo [4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo [4,5-c] pyridin-2-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo [1,2-b]-pyridazin-2-yl, purin-8-yl,

imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl or imidazo [4,5-d]pyridazin-2-yl group,

a pyridyl group or

a carbon attached imidazolyl group optionally substituted in the 1-position by an alkyl or benzyl group, and which may also be substituted in the carbon skeleton by an alkyl group,

R_3 represents a C_{1-5} -alkyl group or a C_{3-5} -cycloalkyl group and

R_4 represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,

and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases,

whilst, unless otherwise specified, an alkyl moiety as mentioned hereinbefore may in each case contain 1 to 3 carbon atoms and a cycloalkyl moiety mentioned above may contain from 3 to 7 carbon atoms.

2. Benzimidazoles of general formula I according to claim 1, wherein

R_1 represents a chlorine atom, or a C_{1-3} -alkyl or a trifluoromethyl group,

a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino group wherein a methylene group is replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C_{1-3} -alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a C_{1-6} -alkyl or by a cycloalkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom or by a methyl or trifluoromethyl group, or R_2 may represent an

imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl,
 imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo
 [4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo
 [1,2-b]-pyridazin-2-yl, purin-8-yl,
 5 imidazo [4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo [4,5-c]pyridazin-2-yl or imidazo [4,5-d]pyridazin-2-yl group,
 a pyridyl group or
 an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C₁₋₃ alkyl group or by a benzyl group which may also be
 substituted in the carbon skeleton by a C₁₋₃ alkyl group,
 R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and
 10 R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,
 and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

3. Benzimidazoles of general formula I according to claim 1, wherein

R₁ represents a methyl group or a chlorine atom and
 15 R₂ represents a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino group, wherein a methylene group is replaced by a carbonyl
 or sulphonyl group,
 a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl group, whilst the substituents
 may be identical or different,
 a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a C₁₋₃-
 20 alkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be
 substituted by a fluorine atom, or R₂ may represent an imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl group, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo
 [1,2-a]-pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl or imidazo [2,1-b]thiazol-6-yl group,
 an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C₁₋₃ alkyl group,
 R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and
 25 R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,
 and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

4. The following benzimidazoles of general formula I according to claim 1:

- (a) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 30 (b) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-
 nyl,
 (c) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 (d) 4'-[[2-n-butyl-6-(2,3-dimethylmaleic acid imino)-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic ac-
 id,
 35 (e) 4'-[(2-cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic
 acid,
 (f) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carbox-
 ylic acid,
 (g) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bi-
 40 phenyl,
 (h) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-
 2-carboxylic acid,
 (i) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-
 tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 45 (j) 4'-[(2-n-propyl-4-chloro-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-
 nyl,
 (k) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 (l) 4'-[[2-ethyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 (m) 4'-[[2-n-butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-
 50 nyl,
 (n) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 (o) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-
 nyl,
 (p) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphe-
 55 nyl,
 (q) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-car-
 boxylic acid, and
 (r) 4'-[(2-ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-

2-carboxylic acid,
and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

5. 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

6. 4'-[(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases.

7. Physiologically acceptable salts of the compounds according to at least one of claims 1 to 6 with inorganic or organic acids or bases.

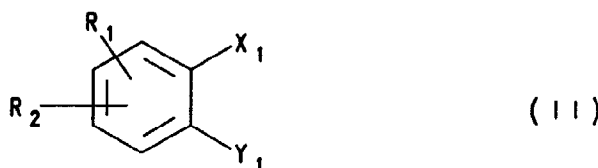
8. Pharmaceutical compositions containing a compound according to at least one of claims 1 to 6 or a physiologically acceptable salt according to claim 7 optionally together with one or more inert carriers and/or diluents.

9. Use of a compound according to at least one of claims 1 to 7 for preparing a pharmaceutical composition with an angiotensin-antagonist activity.

10. Process for preparing a pharmaceutical composition according to claim 8, characterised in that a compound according to at least one of claims 1 to 7 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.

11. Process for preparing the benzimidazoles according to claims 1 to 7, characterised in that

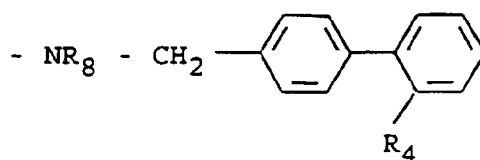
a) a compound of general formula



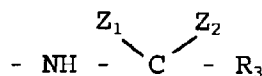
wherein

R_1 and R_2 are defined as in claims 1 to 6,

one of the groups X_1 or Y_1 represents a group of general formula



and the other group X_1 or Y_1 represents a group of the general formula



wherein

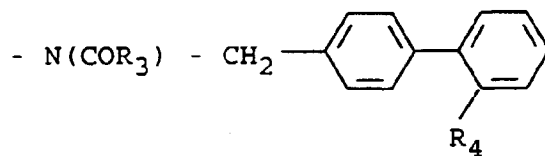
R_2 and R_4 are defined as in claims 1 to 6,

R_8 represents a hydrogen atom or an R_3CO- group, wherein R_3 is defined as hereinbefore,

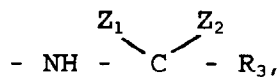
Z_1 and Z_2 , which may be identical or different, represent optionally substituted amino groups or hydroxy or mercapto groups optionally substituted by lower alkyl groups or

Z_1 and Z_2 together represent an oxygen or sulphur atom, an optionally C_{1-3} -alkyl substituted imino group, an

alkylenedioxy or alkylenedithio group, each having 2 or 3 carbon atoms, but one of the groups X_1 or Y_1 must represent a group of general formula

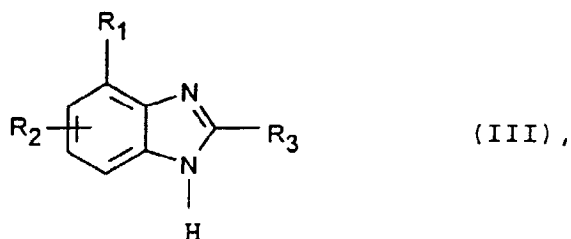


or



is cyclised and a corresponding N-oxide which might thus be obtained is reduced or

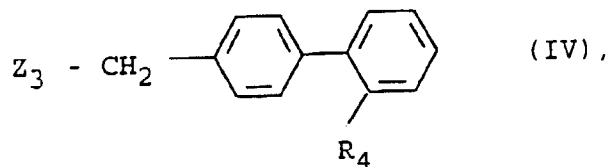
b) a benzimidazole of general formula



wherein

R_1 to R_3 are defined as in claims 1 to 6,

is reacted with a biphenyl compound of general formula

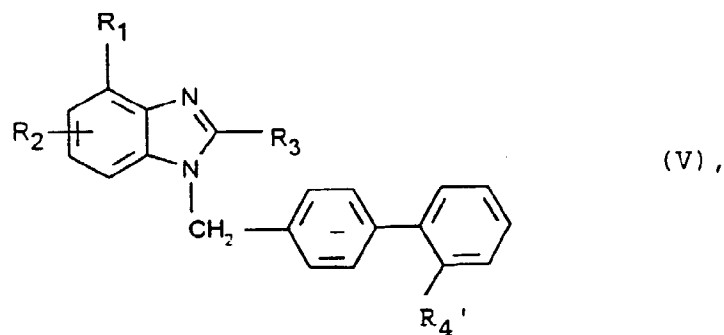


wherein

R_4 is defined as in claims 1 to 6 and

Z_3 represents a nucleophilic leaving group, or

c) in order to prepare a compound of general formula I wherein R_4 represents a carboxy group, a compound of general formula



15 wherein

R₁ to R₃ are defined as in claims 1 to 6 and

R₄' represents a group which may be converted into a carboxy group by hydrolysis, thermolysis or hydroge-
nolysis, is converted into a corresponding carboxy compound or

20 d) in order to prepare a compound of general formula I

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl group, whilst the substitu-
ents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a
25 C₁₋₃-alkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may addi-
tionally be substituted by a fluorine atom, or R₂ may represent an imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl group, 5,6,7,8-tet-
rahydroimidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl or imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl group,

an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C₁₋₃ alkyl group,

R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and

R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,

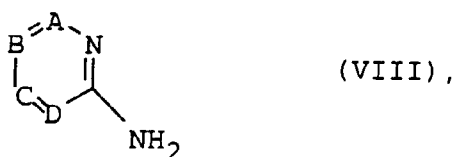
30 and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts
thereof, prepared according to claim 1.

4. The following benzimidazoles of general formula I prepared according to claim 1:

35 (a) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic
acid,

(b) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-bi-
phenyl,

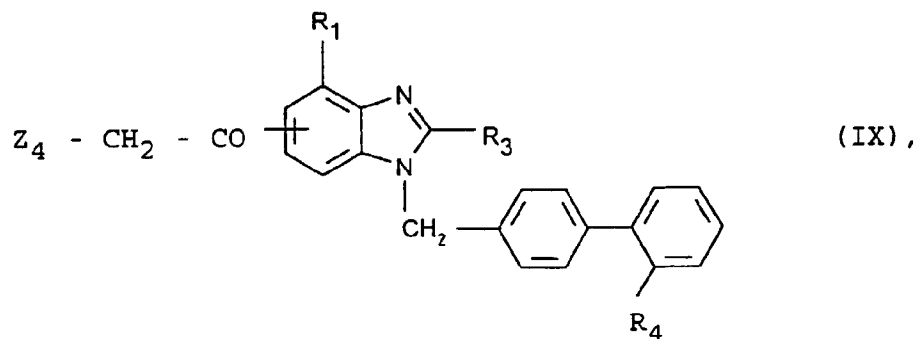
40 (c) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-
a compound of general formula



50 wherein

one of the groups A, B, C or D represents an optionally methyl-substituted methine group or a nitrogen atom
and the remaining groups A, B, C or D represent methine groups or

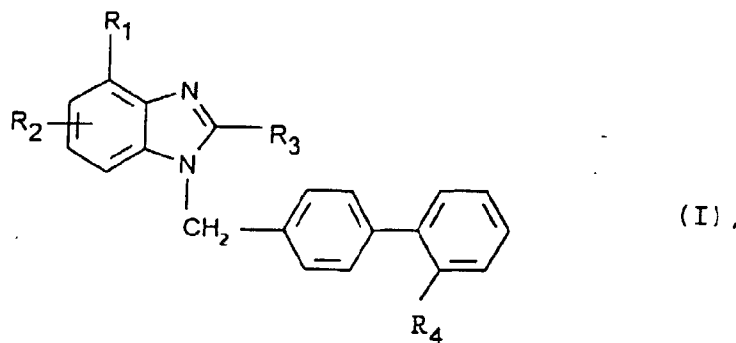
A and B each represent methine and the -C=D- group represents a sulphur atom,
is reacted with a compound of general formula



Z₅ and Z₆ together represent an oxygen or sulphur atom, an optionally C₁₋₃-alkyl-substituted imino group, an alkylenedioxy or alkylenedithio group each having 2 or 3 carbon atoms, is cyclised and a corresponding N-oxide which might be thus obtained is reduced and a compound thus obtained is optionally subsequently hydrolysed, and
 5 if necessary a protecting group used during the reactions a) to g) in order to protect reactive groups is cleaved and/or
 if desired an isomer mixture thus obtained is resolved into its isomers, and/or
 a compound of general formula I thus obtained is converted into a salt thereof, more particularly for pharmaceutical use a physiologically acceptable salt thereof with an inorganic or organic acid or base.

Claims for the following Contracting States : ES, GR, PT

1. Process for preparing the benzimidazoles of general formula



wherein

R₁ represents a fluorine, chlorine or bromine atom, an alkyl, cycloalkyl, fluoromethyl, difluoromethyl or trifluoromethyl group and

R₂ represents a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino or alkenyleneimino group, optionally substituted by one or two alkyl groups or by a tetramethylene or pentamethylene group, wherein a methylene group may be replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by an alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by C₁₋₆-alkyl or a cycloalkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom or by a methyl or trifluoromethyl group, R₂ may represent an imidazo [2,1-b]thiazol-6-yl,

imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo [4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo [1,2-b]-pyridazin-2-yl, purin-8-yl,

imidazo [4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl or imidazo [4,5-d]pyridazin-2-yl group, a pyridyl group or

a carbon attached imidazolyl group optionally substituted in the 1-position by an alkyl or benzyl group, and which may also be substituted in the carbon skeleton by an alkyl group.

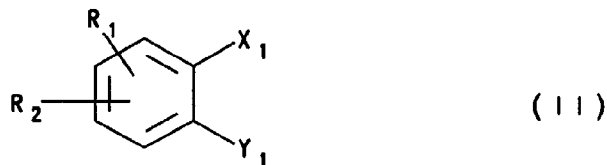
R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and

R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,

and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof,

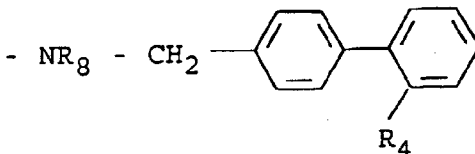
whilst, unless otherwise specified, an alkyl moiety as mentioned hereinbefore may in each case contain 1 to 3 carbon atoms and a cycloalkyl moiety mentioned above may contain from 3 to 7 carbon atoms, characterised in that

a) a compound of general formula

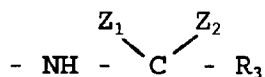


wherein

10 R_1 and R_2 are defined as hereinbefore,
one of the groups X_1 or Y_1 represents a group of general formula



20 and the other group X_1 or Y_1 represents a group of the general formula



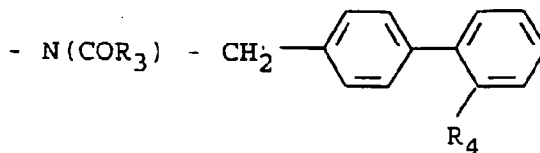
wherein

R_2 and R_4 are defined as hereinbefore,

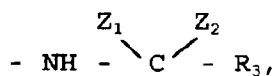
30 R_8 represents a hydrogen atom or an R_3CO- group, wherein R_3 is defined as hereinbefore,

Z_1 and Z_2 , which may be identical or different, represent optionally substituted amino groups or hydroxy or mercapto groups optionally substituted by lower alkyl groups or

35 Z_1 and Z_2 together represent an oxygen or sulphur atom, an optionally C_{1-3} -alkyl substituted imino group, an alkylendioxy or alkylenedithio group, each having 2 or 3 carbon atoms, but one of the groups X_1 or Y_1 must represent a group of general formula

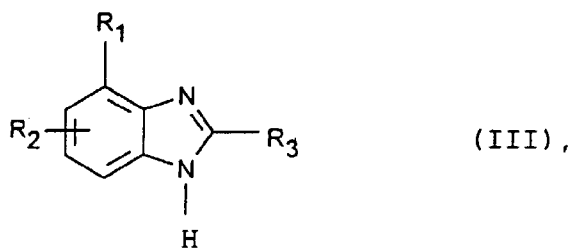


45 or



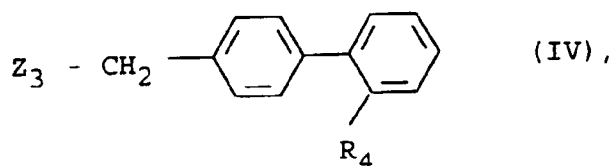
is cyclised and a corresponding N-oxide which might thus be obtained is reduced or

b) a benzimidazole of general formula



10 wherein

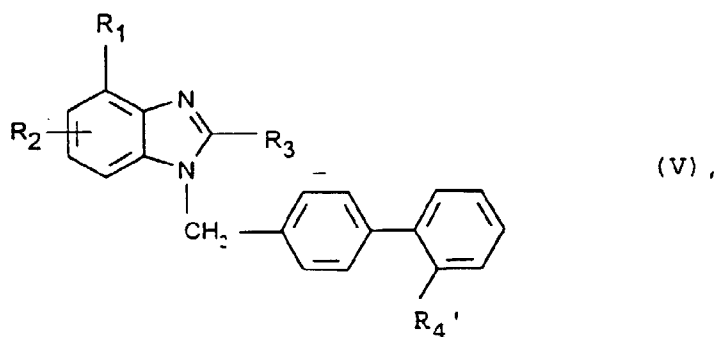
R₁ to R₃ are defined as hereinbefore,
is reacted with a biphenyl compound of general formula



wherein

R₄ is defined as hereinbefore and
Z₃ represents a nucleophilic leaving group, or

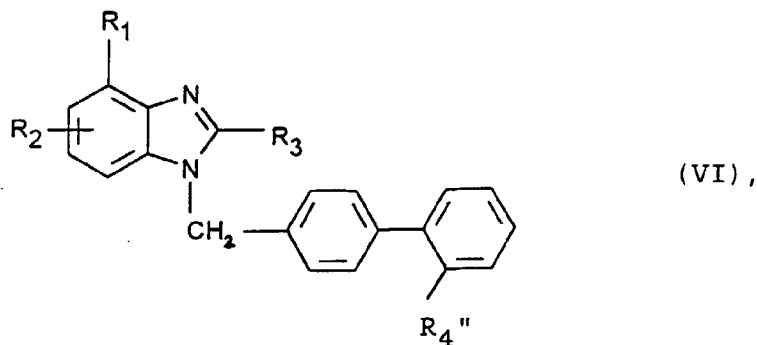
25 c) in order to prepare a compound of general formula I wherein R₄ represents a carboxy group, a compound of general formula



wherein

45 R₁ to R₃ are defined as hereinbefore and
R₄' represents a group which may be converted into a
carboxy group by hydrolysis, thermolysis or hydrogenolysis, is converted into a corresponding carboxy compound or

50 d) in order to prepare a compound of general formula I wherein R₄ represents a 1H-tetrazolyl group, a protecting group is split off from a compound of general formula

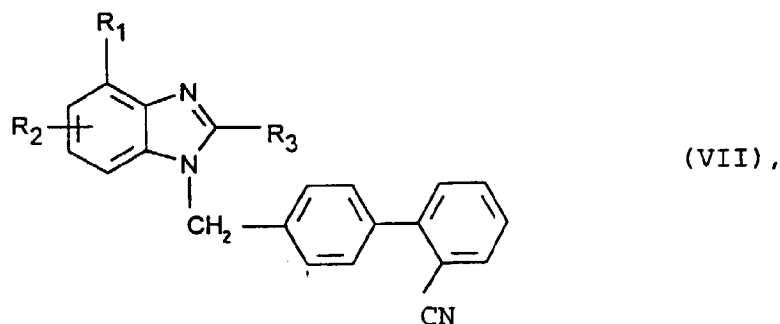


wherein

R₁, R₂ and R₃ are defined as hereinbefore and

R₄'' represents a 1H-tetrazolyl group protected in the 1- or 3-position by a protecting group, or

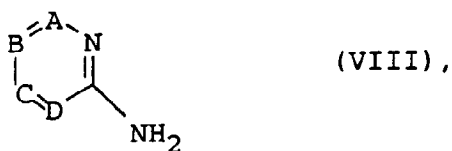
e) in order to prepare a compound of general formula I wherein R₄ represents a 1H-tetrazolyl group, a compound of general formula



wherein

R₁ to R₃ are defined as hereinbefore, is reacted with hydrazoic acid or the salts thereof or

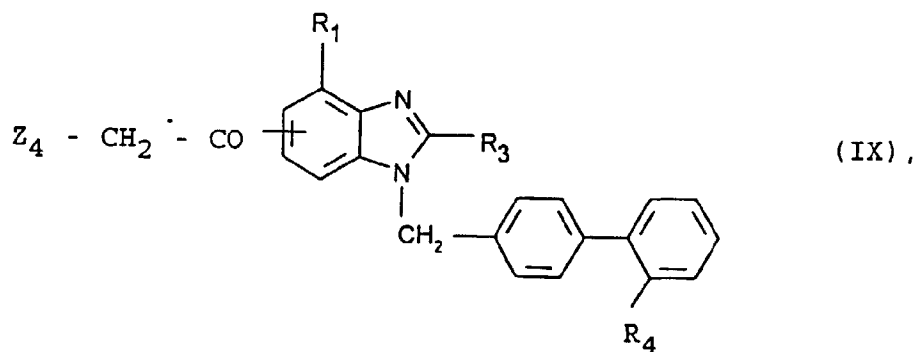
f) in order to prepare compounds of general formula I wherein R₂ represents one of the imidazo[1,2-a]-pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-c]-pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo-[1,2-b]pyridazin-2-yl or imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl groups mentioned hereinbefore, a compound of general formula



wherein

one of the groups A, B, C or D represents an optionally methyl-substituted methine group or a nitrogen atom and the remaining groups A, B, C or D represent methine groups or

A and B each represent methine and the -C=D- group represents a sulphur atom, is reacted with a compound of general formula



Z₅ and Z₆, which may be identical or different, represent optionally substituted amino groups or hydroxy or mercapto groups optionally substituted by lower alkyl groups or

Z₅ and Z₆ together represent an oxygen or sulphur atom, an optionally C₁₋₃-alkyl-substituted imino group, an alkyleneedioxy or alkyleneedithio group each having 2 or 3 carbon atoms, is cyclised and a corresponding N-oxide which might be thus obtained is reduced and a compound thus obtained is optionally subsequently hydrolysed, and if necessary a protecting group used during the reactions a) to g) in order to protect reactive groups is cleaved and/or

if desired an isomer mixture thus obtained is resolved into its isomers, and/or a compound of general formula I thus obtained is converted into a salt thereof, more particularly for pharmaceutical use a physiologically acceptable salt thereof with an inorganic or organic acid or base.

2. Benzimidazoles of general formula I according to claim 1, wherein

R₁ represents a chlorine atom, or a C₁₋₃-alkyl or a trifluoromethyl group, a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino group wherein a methylene group is replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a C₁₋₆-alkyl or by a cycloalkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom or by a methyl or trifluoromethyl group, or R₂ may represent an imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl,

imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yl, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yl, purin-8-yl,

imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yl or imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yl group, a pyridyl group or

an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C₁₋₃ alkyl group or by a benzyl group which may also be substituted in the carbon skeleton by a C₁₋₃ alkyl group,

R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and

R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,

and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof, prepared according to claim 1.

3. Benzimidazoles of general formula I according to claim 1, wherein

R₁ represents a methyl group or a chlorine atom and

R₂ represents a 5-, 6- or 7-membered alkyleneimino group, wherein a methylene group is replaced by a carbonyl or sulphonyl group,

a maleic acid imido group optionally mono- or disubstituted by a C₁₋₃-alkyl or phenyl group, whilst the substituents may be identical or different,

a benzimidazol-2-yl or 4,5,6,7-tetrahydro-benzimidazol-2-yl group optionally substituted in the 1-position by a C₁₋₃-alkyl group, whilst the phenyl nucleus of one of the abovementioned benzimidazole groups may additionally be substituted by a fluorine atom, or R₂ may represent an imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl group, 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl or imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl group,

an imidazol-4-yl group substituted in the 1-position by a C₁₋₃ alkyl group,

R₃ represents a C₁₋₅-alkyl group or a C₃₋₅-cycloalkyl group and

R₄ represents a carboxy or 1H-tetrazolyl group,

and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof, prepared according to claim 1.

4. The following benzimidazoles of general formula I prepared according to claim 1:

(a) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

(b) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(c) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,

(d) 4'-[[2-n-butyl-6-(2,3-dimethylmaleic acid imino)-4-methylbenzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,

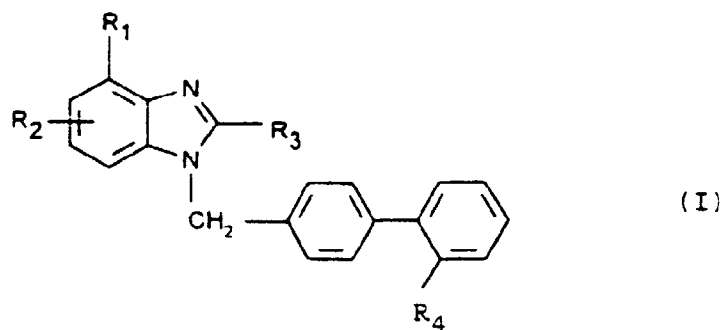
(e) 4'-[(2-cyclopropyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 (f) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl-5-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 5 (g) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 (h) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 10 (i) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 (j) 4'-[(2-n-propyl-4-chloro-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 (k) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 15 (l) 4'-[[2-ethyl-4-methyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 (m) 4'-[[2-n-butyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 (n) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 (o) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 20 (p) 4'-[[2-n-propyl-4-methyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-2-(1H-tetrazol-5-yl)-biphenyl,
 (q) 4'-[(2-n-propyl-4-methyl-6-(1-methyl-6-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid, and
 25 (r) 4'-[(2-ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid,
 and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof.

5. 4'-[[2-n-Propyl-4-methyl-6-(1-methylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof, prepared according to claim 1.
 30
 6. 4'-[(2-Ethyl-4-methyl-6-(5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-methyl]-biphenyl-2-carboxylic acid and the salts thereof with inorganic or organic acids or bases, particularly the physiologically acceptable salts thereof, prepared according to claim 1.
 35
 7. Process for preparing a pharmaceutical composition, characterised in that a compound according to at least one of claims 1 to 6 is incorporated in one or more inert carriers and/or diluents by a non-chemical method.
 40

Revendications

Revendications pour les Etats contractants suivants : AT, BE, CH, DE, DK, FR, GB, IT, LI, LU, NL, SE

1. Benzimidazoles de formule générale



où

15 R_1 représente un atome de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle, cycloalkyle, fluorométhyle, difluorométhyle ou trifluorométhyle,

R_2 représente un groupe alkylène-imino ou alcénylène-imino à 5, 6 ou 7 chaînons éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle ou par un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène, dans lequel un groupe méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyle,

20 un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle ou phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,

un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe cycloalkyle, le noyau phényle de l'un des groupes benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle, un groupe imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7, 8-tétrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle, purin-8-yle, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle ou imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yle, un groupe pyridyle ou

30 un groupe imidazolyle, éventuellement fixé en position 1 par un groupe alkyle ou benzyle par l'intermédiaire d'un atome de carbone, qui peut en outre être substitué dans le squelette carboné par un groupe alkyle,

R_3 représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R_4 représente un groupe carboxyle ou 1H-tétrazolyle, et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques,

35 où, sauf indication contraire, une partie alkyle citée précédemment peut contenir dans chaque cas 1 à 3 atomes de carbone et une partie cycloalkyle citée précédemment peut contenir dans chaque cas 3 à 7 atomes de carbone.

2. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1

où

40 R_1 représente un atome de chlore, un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle, R_2 représente un groupe alkylène-imino à 5, 6 ou 7 chaînons dans lequel un groupe méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyle,

un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,

45 un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe cycloalkyle, le noyau phényle de l'un des groupes benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle, un groupe imidazo[2,1-b]thiazol-o-yle, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7, 8-tétrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle, purin-8-yle, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle ou imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yle,

50 un groupe pyridyle ou

un groupe imidazol-4-ylesubstitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe benzyle, qui peut en outre être substitué dans le squelette carboné par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,

55 R_3 représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R_4 représente un groupe carboxyle ou 1H-tétrazolyle,

et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

3. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1 où

R₁ représente un groupe méthyle ou un atome de chlore,

R₂ représente un groupe alkylène-imino à 5, 6 ou 7 chaînons dans lequel un groupe méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyle,

un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,

un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, le noyau phényle de l'un des groupes benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor, un groupe imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle ou imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle ou

un groupe imidazol-4-ylesubstitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,

R₃ représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R₄ représente un groupe carboxyle ou 1H-tétrazolyle, et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

4. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1 suivants:

(a) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(b) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(c) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(d) acide 4'-[[2-n-butyl-6-(2,3-diméthylmaléimino)-4-méthyl-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(e) acide 4'-[(2-cyclopropyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(f) acide 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthyl-5-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(g) 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(h) acide 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(i) 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(j) 4'-[(2-n-propyl-4-chloro-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(k) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(l) 4'-[[2-éthyl-4-méthyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(m) 4'-[[2-n-butyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(n) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

(o) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(p) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,

(q) acide 4'-[(2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthyl-6-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique et

(r) acide 4'-[(2-éthyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique,

et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

5. Acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényl-2-carboxylique et ses sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

6. Acide 4'-[(2-éthyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényl-2-carboxylique et ses sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques.

7. Sels physiologiquement acceptables des composés selon au moins l'une des revendications 1 à 6 avec des acides

ou des bases inorganiques ou organiques.

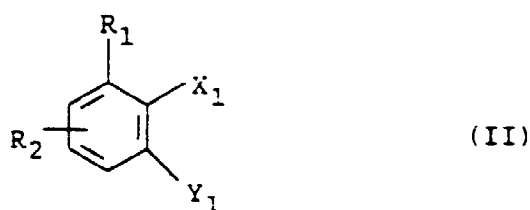
8. Médicament contenant un composé selon au moins l'une des revendications 1 à 6 ou un sel physiologiquement acceptable selon la revendication 7 outre éventuellement un ou plusieurs supports et/ou diluants inertes.

9. Utilisation d'un composé selon au moins l'une des revendications 1 à 7 pour la préparation d'un médicament à effet antagoniste de l'angiotensine.

10. Procédé de préparation d'un médicament selon la revendication 8 caractérisé en ce que, par voie non chimique, un composé selon au moins l'une des revendications 1 à 7 est incorporé dans un ou plusieurs supports et/ou diluants inertes.

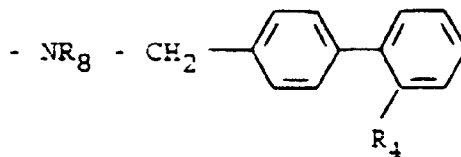
11. Procédé de préparation des benzimidazoles selon les revendications 1 à 7 caractérisé en ce que

a) un composé de formule générale

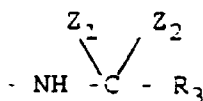


où

R_1 et R_2 sont définis comme dans les revendications 1 à 6, l'un des restes X_1 et Y_1 représente un groupe de formule générale



et l'autre des restes X_1 et Y_1 représente un groupe de formule générale



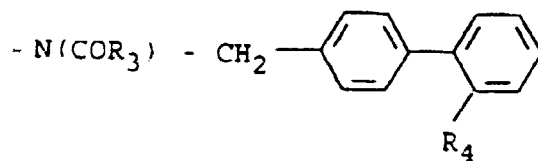
où

R_3 et R_4 sont définis comme dans les revendications 1 à 6, R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe R_3CO où R_3 est défini comme indiqué précédemment,

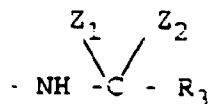
Z_1 et Z_2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des groupes amino éventuellement substitués ou

des groupes hydroxyle ou mercapto éventuellement substitués par des groupes alkyle inférieurs ou

Z_1 et Z_2 représentent, ensemble un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino éventuellement substitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alkylènedioxy ou alkylènedithio de 2 ou 3 atomes de carbone dans chaque cas, l'un des restes X_1 et Y_1 devant toutefois représenter un groupe de formule générale

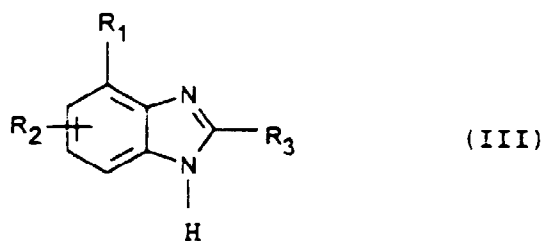


ou



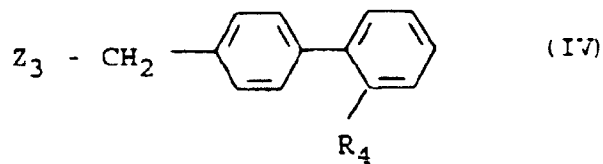
est cyclisé et un N-oxyde correspondant éventuellement ainsi obtenu est réduit ou

b) un benzimidazole de formule générale



où

R_1 à R_3 sont définis comme dans les revendications 1 à 6 est mis à réagir avec un composé du biphenyle de formule générale



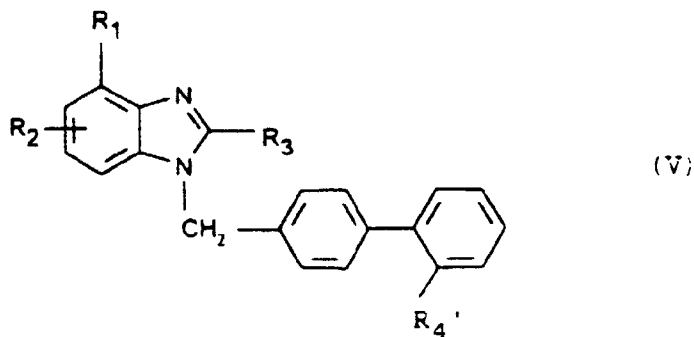
où

R_4 est défini comme dans les revendications 1 à 6 et

Z_3 représente un groupe partant nucléophile

ou

c) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R_4 représente un groupe carboxyle, un composé de formule générale

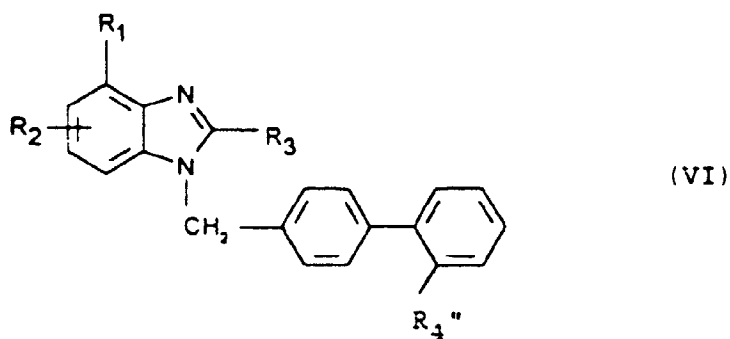


15 où

R_1 à R_3 sont définis comme dans les revendications 1 à 6 et

$R_{4'}$ représente un groupe convertible en un groupe carboxyle par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse est converti en un composé carboxylé correspondant ou

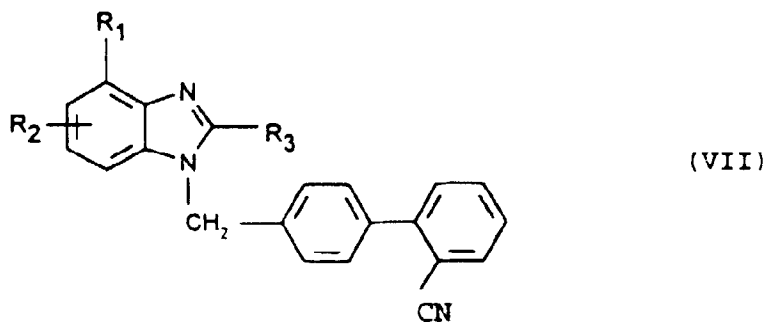
20 d) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R_4 représente un groupe 1H-tétrazolylo, un reste protecteur d'un composé de formule générale



où

R_1 , R_2 et R_3 sont définis comme dans les revendications 1 à 6 et $R_{4''}$ représente un groupe 1H-tétrazolylo protégé par un reste protecteur en position 1 ou 3 est clivé ou

40 e) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R_4 représente un groupe 1H-tétrazolylo, un composé de formule générale

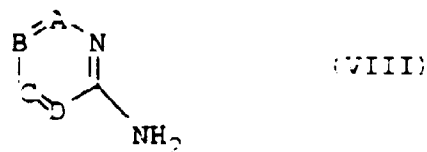


où

R_1 à R_3 sont définis comme dans les revendications 1 à 6 est mis à réagir avec l'acide azothydrique ou ses sels

ou

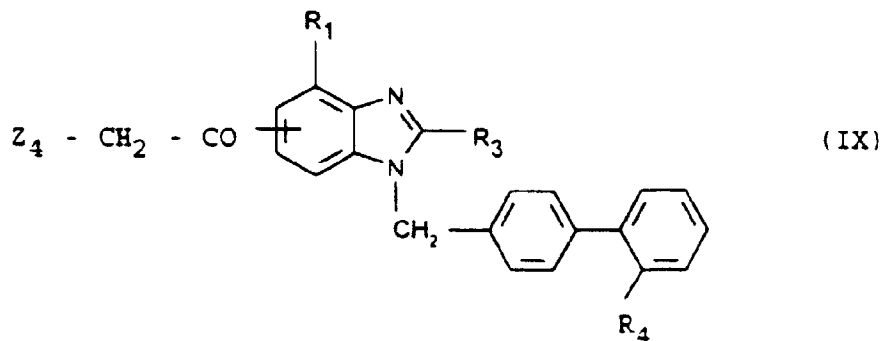
f) pour la préparation de composés de formule générale I où R_2 représente l'un des groupes imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle ou imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle cités dans les revendications 1 à 6, un composé de formule générale



où

l'un des restes A, B, C et D représente un groupe méthine éventuellement substitué par un groupe méthyle ou un atome d'azote et

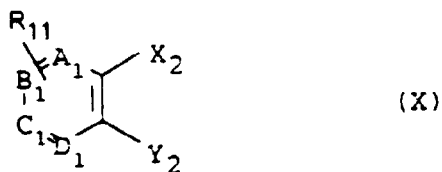
les autres restes parmi les restes A, B, C et D représentent des groupes méthines ou A et B représentent chacun un groupe méthine et le groupe -C=D représente un atome de soufre, est mis à réagir avec un composé de formule générale



où

R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme dans les revendications 1 à 6 et Z_4 représente un groupe partant nucléophile comme un atome d'halogène, par exemple un atome de chlore ou de brome, ou

g) pour la préparation de composés de formule générale I où R_2 représente l'un des groupes benzimidazol-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle, imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yle ou purin-8-yle cités dans les revendications 1 à 6, un composé de formule générale



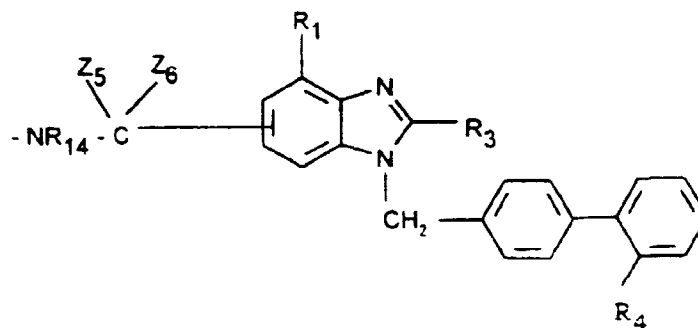
où

zéro, un ou deux des restes A_1 , B_1 , C_1 et D_1 représentent un atome d'azote et

les autres restes parmi les restes A_1 , B_1 , C_1 et D_1 représentent des groupes méthine et

R_{11} représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe méthyle ou trifluorométhyle,

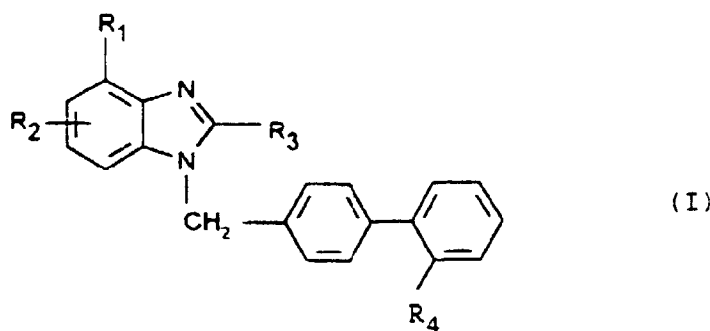
l'un des restes X_2 et Y_2 représente un groupe R_{13} -NH et l'autre des restes X_2 et Y_2 représente un groupe de formule générale



où R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme dans les revendications 1 à 6,
 l'un des restes R_{13} et R_{14} représente un atome d'hydrogène et
 l'autre des restes R_{13} et R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone
 ou un groupe cycloalkyle de 3 à 7 atomes de carbone,
 Z_5 et Z_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des groupes amino éventuellement substitués
 ou des groupes hydroxyle ou mercapto éventuellement substitués par des groupes alkyle inférieurs ou
 Z_5 et Z_6 représentent, ensemble un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino éventuellement substitué
 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alkylènedioxy ou alkylènedithio de 2 ou 3 atomes
 de carbone dans chaque cas, est cyclisé et un N-oxyde correspondant éventuellement ainsi obtenu est réduit
 et un composé ainsi obtenu est éventuellement hydrolysé ensuite et
 si nécessaire, un reste protecteur utilisé pendant les réactions a) à g) pour la protection de groupes réactifs
 est clivé et/ou
 si nécessaire, un mélange d'isomères ainsi obtenu est résolu en ses isomères et/ou un composé de formule
 générale I ainsi obtenu est converti en son sel, en particulier pour l'utilisation pharmaceutique en son sel
 physiologiquement acceptable avec un acide ou une base inorganique ou organique.

Revendications pour les Etats contractants suivants : ES, GR, PT

1. Benzimidazoles de formule générale



où

R_1 représente un atome de fluor, de chlore ou de brome, un groupe alkyle, cycloalkyle, fluorométhyle, difluorométhyle ou trifluorométhyle,

R_2 représente un groupe alkylène-imino ou alcénylène-imino à 5, 6 ou 7 chaînons éventuellement substitué par un ou deux groupes alkyle ou par un groupe tétraméthylène ou pentaméthylène, dans lequel un groupe méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyle,

un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle ou phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,

un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe cycloalkyle, le noyau phényle de l'un des groupes

benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle, un groupe imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7, 8-tétrahydro-imidazo-[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle, purin-8-yle, imidazo[4,5-b]-pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle ou imidazo-[4,5-d]pyridazin-2-yle,

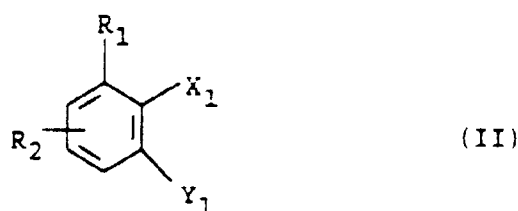
un groupe pyridyle ou

un groupe imidazolyle, éventuellement fixé en position 1 par un groupe alkyle ou benzyle par l'intermédiaire d'un atome de carbone, qui peut en outre être substitué dans le squelette carboné par un groupe alkyle,

R_3 représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R_4 représente un groupe carboxyle ou l'H-tétrazolyle, et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques,

où, sauf indication contraire, une partie alkyle citée précédemment peut contenir dans chaque cas 1 à 3 atomes de carbone et une partie cycloalkyle citée précédemment peut contenir dans chaque cas 3 à 7 atomes de carbone, caractérisé en ce que

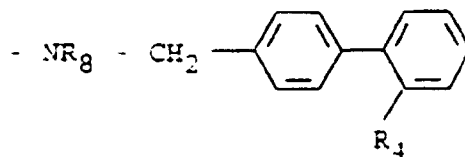
a) un composé de formule générale



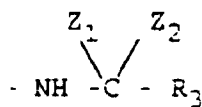
où

R_1 et R_2 sont définis comme au début,

l'un des restes X_1 et Y_1 représente un groupe de formule générale



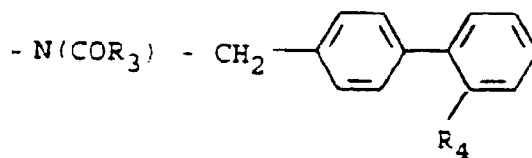
et l'autre des restes X_1 et Y_1 représente un groupe de formule générale



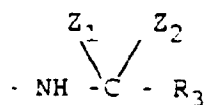
où

R_3 et R_4 sont définis comme au début,

R_8 représente un atome d'hydrogène ou un groupe R_3CO où R_3 est défini comme indiqué précédemment, Z_1 et Z_2 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des groupes amino éventuellement substitués ou des groupes hydroxyle ou mercapto éventuellement substitués par des groupes alkyle inférieurs ou Z_1 et Z_2 représentent, ensemble un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino éventuellement substitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alkylènedioxy ou alkylènedithio de 2 ou 3 atomes de carbone dans chaque cas, l'un des restes X_1 et Y_1 devant toutefois représenter un groupe de formule générale

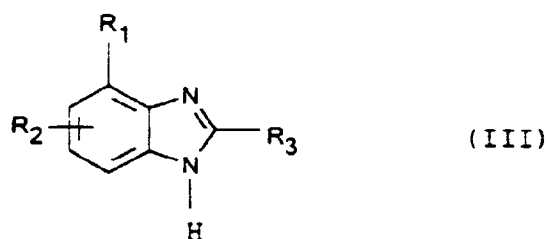


ou



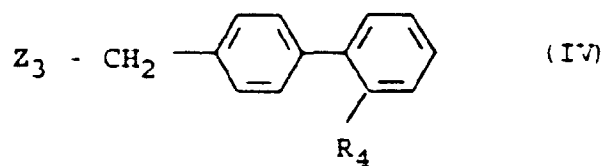
est cyclisé et un N-oxyde correspondant éventuellement ainsi obtenu est réduit ou

b) un benzimidazole de formule générale



où

R_1 à R_3 sont définis comme au début, est mis à réagir avec un composé du biphenyle de formule générale



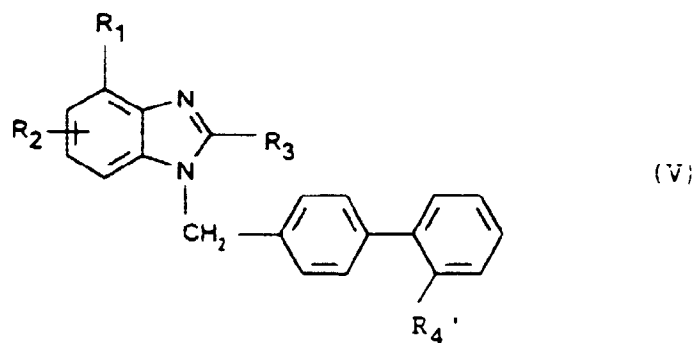
où

R_4 est défini comme au début et

Z_3 représente un groupe partant nucléophile

ou

c) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R_4 représente un groupe carboxyle, un composé de formule générale

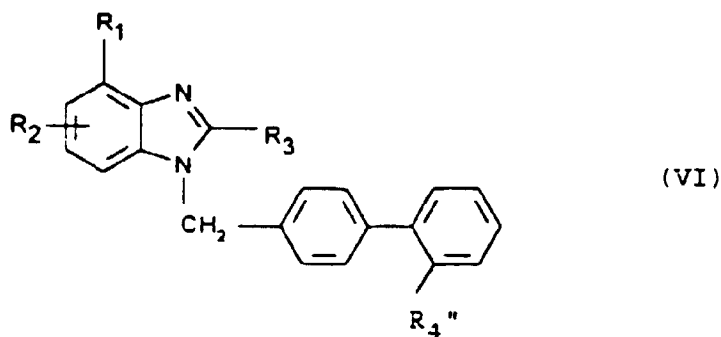


où

R₁ à R₃ sont définis comme au début et

R₄' représente un groupe convertible en un groupe carboxyle par hydrolyse, thermolyse ou hydrogénolyse est converti en un composé carboxylé correspondant ou

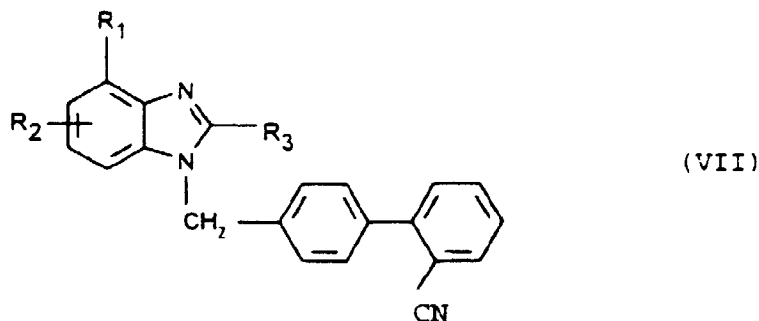
d) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R₄ représente un groupe 1H-tétrazolyne, un reste protecteur d'un composé de formule générale



où

R₁, R₂ et R₃ sont définis comme au début et R₄'' représente un groupe 1H-tétrazolyne protégé par un reste protecteur en position 1 ou 3 est clivé ou

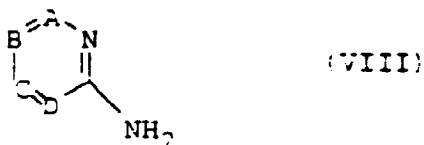
e) pour la préparation d'un composé de formule générale I où R₄ représente un groupe 1H-tétrazolyne, un composé de formule générale



où

R₁ à R₃ sont définis comme au début est mis à réagir avec l'acide azoïque ou ses sels ou

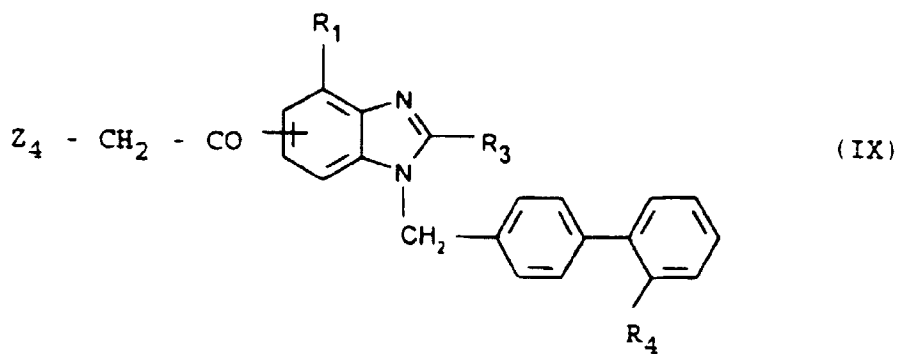
f) pour la préparation de composés de formule générale I où R_2 représente l'un des groupes imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle ou imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle cités au début, un composé de formule générale



où

l'un des restes A, B, C et D représente un groupe méthine éventuellement substitué par un groupe méthyle ou un atome d'azote et

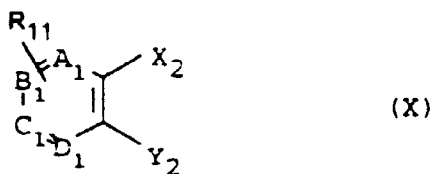
les autres restes parmi les restes A, B, C et D représentent des groupes méthines ou A et B représentent chacun un groupe méthine et le groupe -C=D représente un atome de soufre, est mis à réagir avec un composé de formule générale



où

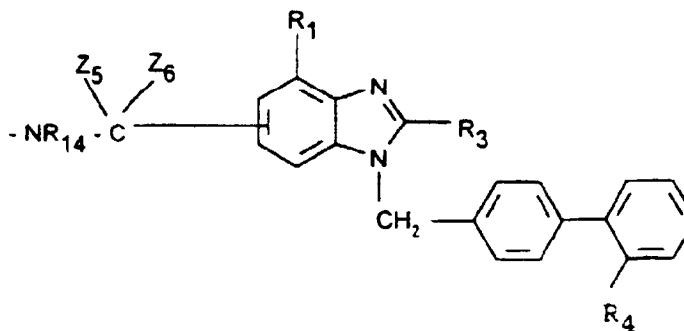
R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme au début et Z_4 représente un groupe partant nucléophile comme un atome d'halogène, par exemple un atome de chlore ou de brome, ou

g) pour la préparation de composés de formule générale I où R_2 représente l'un des groupes benzimidazol-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle, imidazo[4,5-d]pyridazin-2-yle ou purin-8-yle cités au début, un composé de formule générale



où

zéro, un ou deux des restes A_1 , B_1 , C_1 et D_1 représentent un atome d'azote et les autres restes parmi les restes A_1 , B_1 , C_1 et D_1 représentent des groupes méthine et R_{11} représente un atome d'hydrogène ou de fluor, un groupe méthyle ou trifluorométhyle, l'un des restes X_2 et Y_2 représente un groupe R_{13} -NH et l'autre des restes X_2 et Y_2 représente un groupe de formule générale



où R_1 , R_3 et R_4 sont définis comme au début,

l'un des restes R_{13} et R_{14} représente un atome d'hydrogène et

l'autre des restes R_{13} et R_{14} représente un atome d'hydrogène, un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 7 atomes de carbone,

Z_5 et Z_6 , qui peuvent être identiques ou différents, représentent des groupes amino éventuellement substitués ou des groupes hydroxyle ou mercapto éventuellement substitués par des groupes alkyle inférieurs ou

Z_5 et Z_6 représentent, ensemble un atome d'oxygène ou de soufre, un groupe imino éventuellement substitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, un groupe alkylènedioxy ou alkylènedithio de 2 ou 3 atomes de carbone dans chaque cas, est cyclisé et un N-oxyde correspondant éventuellement ainsi obtenu est réduit et un composé ainsi obtenu est éventuellement hydrolysé ensuite et

si nécessaire, un reste protecteur utilisé pendant les réactions a) à g) pour la protection de groupes réactifs est clivé et/ou

si nécessaire, un mélange d'isomères ainsi obtenu est résolu en ses isomères et/ou un composé de formule générale I ainsi obtenu est converti en son sel, en particulier pour l'utilisation pharmaceutique en son sel physiologiquement acceptable avec un acide ou une base inorganique ou organique.

2. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1 où

R_1 représente un atome de chlore, un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou un groupe trifluorométhyle, R_2 représente un groupe alkylène-imino à 5, 6 ou 7 chaînons dans lequel un groupe méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyl,

un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,

un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 6 atomes de carbone ou par un groupe cycloalkyle, le noyau phényle de l'un des groupes benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor ou un groupe méthyle ou trifluorométhyle, un groupe imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle, imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7,8-tétrahydro-imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle, imidazo[4,5-b]pyridin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-c]pyrimidin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrazin-2-yle, imidazo[1,2-b]pyridazin-2-yle, purin-8-yle, imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yle, imidazo[4,5-c]pyridazin-2-yle ou imidazo-[4,5-d]pyridazin-2-yle, un groupe pyridyle ou

un groupe imidazol-4-yle substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe benzyle, qui peut en outre être substitué dans le squelette carboné par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, R_3 représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R_4 représente un groupe carboxyle ou 1H-tétrazolyle, et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques, en particulier leurs sels physiologiquement acceptables, préparés selon la revendication 1.

3. Benzimidazoles de formule générale I selon la revendication 1 où

R_1 représente un groupe méthyle ou un atome de chlore,

R_2 représente un groupe alkylène-imino à 5, 6 ou 7 chaînons dans lequel un groupe méthylène est remplacé par un groupe carbonyle ou sulfonyl,

un groupe maléimido éventuellement mono- ou disubstitué par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone ou par un groupe phényle, les substituants pouvant être identiques ou différents,

un groupe benzimidazol-2-yle ou 4,5,6,7-tétrahydrobenzimidazol-2-yle éventuellement substitué en position 1 par

un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone, le noyau phényle de l'un des groupes benzimidazole cités précédemment pouvant être substitué en outre par un atome de fluor, un groupe imidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, 5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yle, imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yle ou imidazo[2,1-b]thiazol-6-yle ou un groupe imidazol-4-yle substitué en position 1 par un groupe alkyle de 1 à 3 atomes de carbone,
 5 R₃ représente un groupe alkyle de 1 à 5 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle de 3 à 5 atomes de carbone et R₄ représente un groupe carboxyle ou 1H-tétrazolyle, et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques, en particulier leurs sels physiologiquement acceptables, préparés selon la revendication 1.

4. Benzimidazoles de formule générale I préparés selon la revendication 1 suivants:

- 10 (a) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique,
 (b) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,
 (c) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,
 15 (d) acide 4'-[[2-n-butyl-6-(2,3-diméthylmaléimino)-4-méthyl-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique,
 (e) acide 4'-[(2-cyclopropyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl)-méthyl]-biphényle-2-carboxylique,
 (f) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthyl-5-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique,
 20 (g) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyrimidin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,
 (h) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique,
 (i) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,
 25 (j) 4'-[[2-n-propyl-4-chloro-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,
 (k) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique,
 30 (l) 4'-[[2-éthyl-4-méthyl-6-(butanesultam-1-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,
 (m) 4'-[[2-n-butyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,
 (n) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique,
 35 (o) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,
 (p) 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(imidazo[2,1-b]thiazol-6-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-2-(1H-tétrazol-5-yl)-biphényle,
 (q) acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthyl-6-fluorobenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique et
 40 (r) acide 4'-[[2-éthyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique,
 et leurs sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques, en particulier leurs sels physiologiquement acceptables.

45 5. Acide 4'-[[2-n-propyl-4-méthyl-6-(1-méthylbenzimidazol-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique et ses sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques, en particulier ses sels physiologiquement acceptables, préparés selon la revendication 1.

50 6. Acide 4'-[[2-éthyl-4-méthyl-6-(5,6,7,8-tétrahydroimidazo[1,2-a]pyridin-2-yl)-benzimidazol-1-yl]-méthyl]-biphényle-2-carboxylique et ses sels avec des acides ou des bases inorganiques ou organiques, en particulier ses sels physiologiquement acceptables, préparés selon la revendication 1.

7. Procédé de préparation d'un médicament caractérisé en ce que, par voie non chimique, un composé selon au moins l'une des revendications 1 à 6 est incorporé dans un ou plusieurs supports et/ou diluants inertes.